تم توثيق الرسالة بعد المناقشة
المشرف د. علي يونس

الجمهورية العربية السورية

جامعة تشرين

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الجلدية والزهرية

معالجة مرضى النخالية الوردية بالإريثرومايسين والأسيكلوفير: دراسة مقارنة

خبرة مشفى الأسد الجامعي باللاذقية خلال عامي 2008-2009

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في الأمراض الجلدية والزهرية

إشراف

الأستاذ الدكتور

جمال خدام

المشارك بالإشراف

الأستاذ الدكتور

محمود دلول

إعداد الدكتورة

ديما رياض محمد

كلمة شكر

لابد لنا في نهاية المطاف أن نقف لنتذكر أولئك

الذين وقفوا إلى جانبنا طوال رحلتنا الدراسية ..

فإلى أساتذتي الكرام:

كل المحبة والتقدير وكل الشكر والاحترام ...

الفهرس

الدكتور فاخر محمد السيد

الأستاذ المشرف
د. جمال خدام

القسم النظري

رئيس اللجنة
أ. د.

النخالية الوردية pityriasis rosea

مقدمة:

استخدمت هذه التسمية اللاتينية Pityriasis rosea (PR) للمرة الأولى عام 1860 من قبل Gibert [1]، لكن أول ما تم التعرف على المرض كان من قبل Willan [2] في عام 1798. وتعني الكلمة اللاتينية Pityriasis باللغة الإنكليزية Fine flaky scales أي الوسوف الناعمة، بينما كلمة Rosea تعني Pink أي الوردي.

النخالية الوردية طفح جلدي حاد وأحياناً تحت حاد، شائع سليم محدد لذاته، يتصف بآفات حمامية وسفية بيضوية الشكل تتوضع غالباً على الجذع والأطراف، وتحدث بنسبة أكبر لدى المراهقين والبالغين الشباب. إن وجود الأعراض الجهازية التي تعد أعراض بادرية حقيقية، والمظهر السريري للمرض الشبيه ببقية الطفوح الخمجية المعروفة، إضافة للعديد من البيانات حول وبائية المرض كلها تقترح تورط العامل الخمجي في سببيات المرض [3].

الوبائيات Epidemiology:

قامت العديد من الدراسات بمحاولة تقصي نسبة انتشار النخالية الوردية[4] بسبب حدوثها في كل الأعراق حول العالم وفي جميع المناخات. فقد بلغ معدل الحدوث السنوي في أحد المراكز حوالي 0.16% (159 حالة لكل 000 100 شخص) [5]، وفي دراسة لـ Bjornberg و Hellgren [6] كانت النسبة(1.31%). لكن مصداقية هذه الأرقام تعد ضعيفة إذا أخذنا بعين الاعتبار الأشكال اللانموذجية للمرض والحالات التي يفشل بتشخيصها الأطباء غير الاختصاصيين بطب الجلد. هذا وتشير البيانات الوبائية إلى حدوث النخالية الوردية بشكل أكثر شيوعاً في إفريقيا، إذ يبلغ معدل الحدوث وسطياً حوالي2% من مجموع السكان، ويتراوح من (0.5%) في كينيا إلى (2.6%) في جنوب إفريقيا[7] .

سجل حدوث النخالية الوردية بشكل أكثر شيوعاً خلال فصلي الربيع والخريف في المناطق المعتدلة[5]، وتحدثت دراسات أخرى عن نسبة حدوث أعلى في الفصول الباردة[8,9]. بالمقابل لم تشر الدراسات التي أجريت في مناطق أخرى من العالم إلى هذا الاختلاف الفصلي في حدوث النخالية الوردية، ففي دراسة شملت (430) مريضاً [3] كان توزع حدوث النخالية الوردية متساوياً في كل فصول السنة .

تحدثت معظم الدراسات عن معدل حدوث أعلى بقليل عند الإناث منه عند الذكور بنسبة 1.5 : 1 [8]، بينما لم تجد دراسة لـ Bjornberg و Hellgren [6] فروقات جوهرية في حدوث المرض بين الجنسين.

تحدث معظم الحالات بعمر يتراوح بين 10-35 سنة[8,10]، أو بين 10-29 سنة[9,11] مع ندرة حدوثها تحت عمر السنتين وبعد عمر 65 سنة. سجلت أصغر حالة إصابة لدى رضيع بعمر (3) أشهر[12]، أما المريض الأكبر سناً الذي سجلت لديه إصابة بالنخالية الوردية فكان بعمر (83) سنة[6] .

سجل حدوث إصابات النخالية الوردية بشكل حالات متقاربة من بعضها (على شكل تجمعات عنقودية Clustering)، وهي ظاهرة معروفة جيداً لدى أطباء الجلد الممارسين، وقد تم استخدامها لدعم الإمراضية الخمجية لمرض النخالية الوردية، لكن هذه الظاهرة ماتزال مثار جدل، إذ سجل Chuh ورفاقه[13] حدوث الإصابات الجماعية للنخالية الوردية في كلا الجنسين وفي مختلف الفصول، وذلك في دراسة شملت (1379) مريضاً من ثلاث مناطق جغرافية مختلفة، لكنها لم تكن مظهراً ثابتاً في جميع حالات النخالية الوردية. في حين وجد Messenger ورفاقه[14] أن هذه الظاهرة تحدث فقط لدى النساء. وفي دراسة حديثة[3] شملت (430) مريضاً كان توزع حدوث النخالية الوردية متماثلاً على مدار العام.

بشكل عام يندر حدوث إصابات عائلية للنخالية الوردية أو ضمن بيئة محددة، إلا أن دراسة Bjornberg و Hellgren [6] سجلت حدوث هذه الظاهرة بنسبة (5%) من الحالات مؤكدين أنها أكثر شيوعاً مما هو متوقع عموماً. وفي دراسة أخرى حديثة[3] شملت (430) مريضاً سجلت حالتان فقط لحدوث النخالية الوردية بشكل جماعي ضمن نفس العائلة.

السببيات والإمراضيات Etiology and pathogenesis:

العوامل المطلقة Precipitating factors:

تم سابقاً طرح العديد من الأسباب كعوامل مطلقة محتملة لمرض النخالية الوردية، من ضمنها: التهاب الجلد الدهني، الأخماج الجلدية والشدات النفسية. لكن تم نفي وجود ارتباط بينها وبين مرض النخالية الوردية بعد دراستها من قبل Bjoonberg و Hellgren [6]. كما تم اتهام الملابس لفترة طويلة من الزمن بسبب تزامن حدوث حالات جماعية للإصابة بالنخالية الوردية مع استخدام قطع ملابس كانت مخزنة لفصل معين، لكن لم تلاحظ فروقات جوهرية عند دراستها إحصائياً[6]. وسوف نستعرض فيما سيأتي لاحقاً وبشكل أكثر تفصيلاً تأثير عوامل مهمة أخرى مثل الحمل وأخماج الحلق والطرق التنفسية العلوية .

The origin المنشأ

يفترض الباحثون أن النخالية الوردية مرضٌ مسببٌ بعامل إمراضي خمجي Infectious agent، وتعتمد هذه الفرضية على الملاحظات الوبائية التالية[5,15,16]:

- التشابه في الملامح السريرية بين طفح النخالية الوردية، وبين الطفوح الفيروسية المعروفة (ظهور بقعة أولية يليها بفاصل زمني ظهور طفح ثانوي منتشر ومن ثم السير السريري نحو الشفاء الذاتي).
- النكس النادر لمرض النخالية الوردية الذي يقترح نشوء مناعة طويلة الأمد بعد هجمة واحدة.
- الحدوث الفصلي المتفاوت الذي تشير له بعض الدراسات.
- ظهور حالات المرض على شكل تجمعات في بعض المجتمعات، وهذا يقترح وجود عامل خمجي جائل في ذلك المجتمع.
- حدوث أعراض شبيهة بالأنفلونزا Flu-like symptoms – والتي تعد أعراضاً بادرية حقيقية –في بعض مجموعات المرضى تسبق أو ترافق بدء حدوث النخالية الوردية.

خلال الخمسين سنة الماضية طرحت عوامل خمجية متنوعة كأسباب محتملة تلعب دوراً في إمراضية النخالية الوردية. تتضمن: الجراثيم، الفطور، الفيروسات.

الجراثيم والفطور والفيروسات Bacteria, fungi and viruses

في الحقيقة تم اتهام عدد كبير من العوامل الخمجية التي قد تترافق مع طفح شبيه بالنخالية الوردية وهذا يتزامن حدوثه مع خمج بالطرق التنفسية العلوية، لكن لم يتم الحصول على أي دليل أو إثبات. كما تم أيضاً مناقشة احتمال وجود ناقل Vector (حشرة، قراد)[15] يحقن العامل الممرض في موقع بقعة الطليعة، لكن لم يتم أيضاً إيضاحه أو إثباته.

وقد تم اقتراح الجراثيم التالية كأسباب محتملة لظهور طفح النخالية الوردية :

- العقديات Streptococci [17,18]
- العنقوديات المذهبة Staphylococcus aureus [18]
- النيسيريا النزلية Neisseria catarrhalis [18]
- العصيات نظيرة المعوية Bacillus endoparasiticus [3]
- المتفطرات الرئوية Mycoplasma pneumoniae [3]
- الملتويات Spirochetes [19]
- الليجيونيلا بأنواعها Legionella micdadei, longbeacbae, pneumophila [20]
- الكلاميديا الرئوية Clamydia pneumonia [3]
- الكلاميديا التراخومية Clamydia trachomatis [3]

لقد وجدت إحدى الدراسات[21] ارتفاعاً في تعداد اللمفاويات البائية وانخفاضاً في تعداد اللمفاويات التائية وزيادة في سرعة التثفل (ESR) لدى بعض مرضى النخالية الوردية، وهذا اقترح المسبب الجرثومي.

في تجربة علاجية مزدوجة التعمية شملت (90) مريضاً مصاباً بالنخالية الوردية[18] وجد ارتفاع البروتين الارتكاسي C لدى (38.89%) من المرضى، وارتفاع عيارات المتممة C3 و C4 لدى (61.1%) منهم؛ ووجد لدى (8.8%) من المرضى ارتفاع في تعداد الكريات البيض، ولدى (40%) من المرضى ارتفاع في تعداد الحمضات، كما وجد ارتفاع عيار أضداد الستربتوليزينO (ASO) لدى (37.77%) من المرضى. كانت الزروعات الجرثومية للعنقوديات المذهبة من مسحة من الحلق إيجابية لدى (6.66%) في المجموعة المعالجة التي شملت (45) مريضاً، وبلغت إيجابية الزروعات للنيسريا النزلية نسبة (2.22%) في نفس المجموعة دون حدوث نمو جرثومي في عينات الشاهد، كما لم يلاحظ نمو جرثومي في المسحات المأخوذة من بقعة الطليعة لدى مرضى النخالية الوردية. بالمقابل لم تظهر نتائج الدراسات المقارنة وجود ارتفاع في عيار الأضداد المضادة لجراثيم الكلاميديا الرئوية والليجونيلا من نمط **Pneumophila** والمتفطرات الرئوية لدى المرضى المصابين بالنخالية الوردية مقارنة مع مرضى مجموعة الشاهد[18].

تم الإعلان عن حالة غير مسبوقة لترافق داء البروسيلات **Brucellosis** مع آفات شبيهة باندفاعات النخالية الوردية لدى مريض بعمر (29)سنة [22]، حيث شفيت الآفات الجلدية بعد انتهاء المعالجة بالريفامبيسين (600) ملغ/ اليوم مع الدوكسيسيكلين (200) ملغ/ اليوم لمدة (45) يوماً، وبالرغم من أن هذا الترافق قد يكون عرضياً لكن من المحتمل أن يسبب تفاعل فرط الحساسية لعصيات البروسيلا **Brucella spp** ظهور آفات النخالية الوردية.

هذا واتهمت الفطور والخمائر مثل الملاسيزيا فرفر **Malassezia furfur** كعامل مسبب مباشر في إمراضية النخالية الوردية[15]، وذكر تورط الفطور مثل الشعروية الذقنية **Trichophyton mentagrophytes (zoophilic type)** بشكل غير مباشر[23]، حيث وصف حدوث طفحات فطرية **Dermatophytids** تحاكي المظهر السريري للنخالية الوردية وتستوفي المعايير اللازمة لإثبات هذا التشخيص وهي:

- ✓ وجود بؤرة مثبتة لخمج فطري.
- ✓ إيجابية الاختبار الجلدي لمستضد فطري من مجموعة معروفة.
- ✓ سلبية التحري الفطري من الآفات الجلدية للطفحة الفطرية.
- ✓ شفاء الطفحة الفطرية بعد معالجة واستئصال الإصابة الفطرية.

أما بالنسبة للمسبب الفيروسي فقد قيل خلال العقود السابقة أنه لوحظ بالمجهر الضوئي والإلكتروني أثناء فحص الحطام الخلوي من الخلايا القرنية وجود جزيئات شبيهة بالفيروسات ضمن النواة وضمن السيتوبلاسما[24,25,26]. إضافة لذلك تم إظهار دور المستضدات الفيروسية بملاحظة الأعداد المتزايدة من اللمفاويات التائية $CD4^{+}$ المفعلة وخلايا لانغرهانس الموجودة في الأدمة الحليمية. وقد افترض حديثاً أن هذه الخلايا قد تكون مسؤولة عن إمراضية النخالية الوردية عبر تغيرات في عمليات الهجرة الخلوية لهذه الخلايا وزيادة تراكيز الجاذبات الكيميائية النوعية لها أو ما يسمى بالـ Immobilisins [27]. من الفيروسات التي تم اتهامها: فيروسات أرينا Arenavirus، إيكو Echovirus، كوكساكي Coxsackie virus، إنفلونزا Influenza virus، بارا أنفلونزا Parainfluenza virus، بارفو فيروس ١٩B Parvovirus B19، الفيروس المضخم للخلايا Cytomegalovirus، فيروس إيبشتاين بار Epstein-Barr virus، فيروس الحلأ الإنساني٨ HHV8. وحديثاً اتهمت فيروسات الحلأ الإنساني HHV 6 و HHV 7 التي تمت دراستها مؤخراً بشكل واسع ولذلك سوف نستعرضها بشكل أكثر تفصيلاً.

فيروسا الحلأ الإنساني ٦ و٧ HHV 6 and 7

هما فيروسان وثيقا القرابة والصلة ببعضهما ينتميان إلى جنس Roseolovirus من مجموعة الفيروسات الحلئية β (β-HHVs)، ويتقاسمان بعض المحددات المستضدية الشائعة[28]، يتراوح التطابق في تسلسل الحمض النووي بين مورثاتهما المختلفة من 20–75%. كما يتقاسمان خصائص متعددة من الناحية الوراثية، وقد يكون لهما تفاعل متصالب مع بقية الفيروسات الحلئية من المجموعةβ (β-HHVs) والفيروس المضخم للخلايا(CMV) .

يستطيع كِلا الفيروسين – كبقية عائلة الفيروسات الحلئية –إحداث خمج بدئي والمحافظة على حالة خمج كامن في نوع معين من خلايا المضيف، ومن ثم إحداث إعادة تفعيل في حال تبدل الحالة المناعية لدى المضيف[28]. الفيروسان منتشران على نطاق واسع لدى عموم السكان (يبلغ معدل الإيجابية المصلية لدى الأشخاص الأصحاء البالغين حوالي 80-90 %)، وتحدث الإصابة بهما بشكل شائع في الطفولة الباكرة. يختفي هذان الفيروسان بشكل كامل أو جزئي من مراقبة الجهاز المناعي خلال مرحلة الطفولة بالرغم من أن مورثاتهما Genomes تبقى قادرة على التناسخ في موقع واحد أو أكثر من الجسم. يستطيع كلا الفيروسين أن يعيدا تفعيل ذاتهما في حياة البالغ أو أن يسببا عدوى جديدة في حالات فشل المراقبة المناعية التي يُستدل عليها بزيادة التناسخ الفيروسي لدى المضيف. تم وصف تناسخ الـ HHV 6 خلال الحمل وعند الإصابة بأمراض فيروسية أخرى مثل الحصبة أو الخمج بالـ HHV 7 نفسه، وفي سياق أمراض مزمنة أو لدى المرضى ناقصي المناعة مثل المرضى الخاضعين لزراعة الأعضاء.

فيروس الـ HHV 6: عزل هذا الفيروس لأول مرة عام 1986 من الكريات البيض المحيطية (الخلايا B) وذلك من المرضى المصابين بخمج فيروس عوز المناعة البشري (HIV) ، أو من مرضى الاضطرابات اللمفاوية التكاثرية[29]. فيروس الـ HHV 6 ذو DNA مغلف، يتراوح قطره بين (160-200) نانومتر، وبطول يقارب (167) كيلوباس مزدوج (يعادل الكيلوباس ألف نيكلوتيد). لهذا الفيروس نوعان وثيقا الصلة هما A و B يختلفان في تتابعهما النيكلوتيدي بحوالي (4%) [30]:

النوع HHV 6 A: عزل من الجلد والدماغ .

النوع HHV 6 B: عزل من الجلد والدماغ والعقد اللمفية والمصل ..

من المحتمل أن يكون اللعاب هو طريقة انتقال الفيروس إذ يتم طرحه بشكل مزمن[31]. سجل حدوث الخمج الولادي لدى حديثي الولادة بنسبة تتراوح مابين (0.9-1.6%)، حيث تم التحري عن وجود الـ DNA الخاص بالفيروس في الخلايا الدموية للحبل السري، وهنا إما أن يكون انتقال الـ HHV 6 إلى الوليد قد حدث بشكل موروث باندماج الـ DNA الخاص به ضمن صبغيات الإنسان(الأم أو الأب)، وإما قد ينتج عن انتقال الفيروس عبر المشيمة[32,33]. من النماذج الأخرى المحتملة لانتقال الفيروس: التماس مع الطريق التناسلي للأم أوعبر حليب الثدي[34]، كما قد ينتقل الـ HHV 6 أيضاً بواسطة نقل الدم أو زراعة الأعضاء.

تحدث معظم الأخماج البدئية عند الرضع الأصحاء، ويكون سببها في أغلب الحالات الخمج بالـ HHV 6B [35]، وغالباً ما نجد إيجابية مصلية لـ HHV 6 لدى كل الأطفال بعمر السنتين، وبالتالي من النادر جداً أن يكون الخمج البدئي متأخراً. لفيروس الـ HHV 6 ولع خاص بالخلايا اللمفاوية التائية $CD4^+$، كما يصيب أيضاً وبدرجات مختلفة الخلايا الظهارية، أرومات الليف Fibroblasts والخلايا العصبية [36].

قد يسبب فيروس الـ HHV 6 خمجاً بدئياً والذي يكون عادة لا عرضياً، أو قد يسبب الطفح الفجائي Exanthema subitum (الوردية Roseola)[37]، أو حمّى دون طفح وغير مترافقة مع اختلاجات إلا في حالات نادرة[38,39] .

تم حديثاً تأكيد وجود الكمون في خلايا وأعضاء مختلفة منها: الوحيدات، والخلايا السليفة في نقي العظم وفي الغدد اللعابية، ومن المحتمل تواجده أيضاً في الدماغ والكليتين[40,41] . ولما كانت الخلايا اللمفاوية التائية $CD4^+$ والوحيدات Monocytes هي الهدف الرئيسي لخمج فيروس الـ HHV 6 فإن الخمج به له تأثيرات هامة على الجهاز المناعي والذي يتضمن: تحريض الخلايا القاتلة الطبيعية **Natural killer cells**، تثبيط تكاثر الخلايا التائية، تحريض تحرر السيتوكينات مثل العامل المنخر للورمα (TNFα) والإنترلوكين ١- ب Interlokin 1-β، تعديل المستقبلات الخلوية المفتاحية مثل " $CD3^+$,$CD4^+$,CXCR4 "

والتي يسبب نقصها ضعفاً في الجذب الكيماوي وانخفاضاً في مستوى تراكيز ca^{++} داخل الخلايا كاستجابة للعامل 1 المشتق من خلايا السدى[42]. تبعاً لذلك نستطيع أن نفهم كيف يمكن لفيروس HHV 6 أن يسبب لدى المرضى مزدرعي الأعضاء أعراضاً مثل: الحمى، طفح جلدي، قلة عدلات، ذات رئة، التهاب كبد والتهاب دماغ. كما يمكن أن يتدخل في رفض الطعم Graft rejection لدى مرضى مزدرعي الكبد (لوحده أو بالتآزر مع الفيروس المضخم للخلايا CMV).[43].

يعتبر فيروس الـ HHV 6 حساساً للمضاد الفيروسي Ganciclovir يليه Foscarnet ، ثم Cidofovir و Acyclovir [43].

فيروس الـHHV 7 : تم عزل هذا الفيروس في عام 1990 من الخلايا وحيدة النوى في الدوران المحيطي(Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs ذات $CD4^+$ وذلك لدى شخص سليم[44]. إن فيروس الـ HHV 7 واسع الانتشار يصيب (80%) من الأطفال، لكن لوحظ حدوث الخمج البدئي لاحقاً خلال الحياة بشكل أكثر شيوعاً من الخمج بفيروس الـ HHV 6 [45]. يبلغ معدل انتشار فيروس HHV 7 في الولايات المتحدة US وفق دراسات مصلية ما يزيد عن (85%) من مجموع السكان [3]، بينما سجلت نسبة أقل في اليابان [3]. لفيروس HHV 7 ولع خاص باللمفاويات ويبقى فيها مدى الحياة. يتناسخ في الغدد اللعابية ويطرح في اللعاب[46]. تم تأكيد وجود خمج كامن بفيروسHHV 7 في الخلايا وحيدة النوى الجائلة بالدوران المحيطي (PBMCs) خاصة ذات $CD4^+$.

يتشابه فيروسا الـ HHV 6 و الـ HHV 7 في المحتوى الجيني وفي العديد من الخصائص الحيوية. يرتبط فيروس الـ HHV 7 بجزيئة $CD4^+$ ، ويستخدم هذا البروتين كجزء ضروري من المستقبل الخاص به . يمكن أن يلعب الـ HHV 7 دوراً في طريق تفعيل الـ HHV 6 وقد يعمل كبادئة، ولهذا أهمية كبيرة في فهم الفيزيولوجيا المرضية المحتملة للنخالية الوردية.

باختصار يمكننا القول: إن خمج الـ HHV 7 يستخدم مورثات الـ HHV 6 الكامنة، وعندما يبدأ تناسخ الـ HHV 6 يصبح خمج الـ HHV 6 هو المسيطر بينما يختفي الـ HHV 7 [47].

عادة يكون الخمج البدئي لـ HHV 7 غير عرضي، لكن وصفت حالات من الطفح الفجائي[48]، أو حدوث حمّى دون طفح [49]، ومع ذلك لا يوجد مرض واضح الصلة بخمج الـ HHV 7 .

أدلة على عودة تفعيل HHV 6 و HHV 7 في سياق النخالية الوردية

تم اكتشاف متواليات الـ DNA الخاصة بالـ HHV 7 في عام 1997 بواسطة اختبار Nested PCR المطبق على البلاسما و PBMCs، والجلد المصاب لكل المرضى في المرحلة الفعالة من سير مرض

النخالية الوردية(مرحلة ظهور وتطور الاندفاعات). كما لوحظ بالمجهر الالكتروني جزيئات فيروسية شبيهة بـــ HHV(HHV-like virions) في PBMCs واكتشفت أيضاً خلايا بالونية Ballooning cells وكتلة من الخلايا المندمجة Syncytia في مستنبت الخلايا وحيدة النوى الجائلة في الدوران المحيطي PBMCs، ومستويات عالية من الإنترفيرون α وγ في مصل المرضى المصابين بالنخالية الوردية التي لم تلاحظ أبداً في عينات الشاهد [50,51].

غير أن الدراسات بهذا الشأن أسفرت عن نتائج متناقضة، فقد استخدم Watanabe ورفاقه[52] تقنية الـــ Nested PCR لدراسة وجود الــ DNA الخاص بالـــ HHV 7 في مصل (36) مريضاً مصاباً بالنخالية الوردية، كانت النتائج إيجابية لدى (16) مريضاً، وسلبية لدى مجموعة الشاهد. كما اكتشف Kosuge ورفاقه[53] وجود الــ DNA الخاص بالـــ HHV 7 في PBMCs بواسطة اختبار PCR لدى (43%) من المرضى المصابين بالنخالية الوردية ولدى (56%) من عينات الشاهد. بينما وجد الـــ DNA الخاص بالـــ HHV 6 لدى (21%) من المرضى ولدى (39%) من عينات الشاهد. لكن التجربة أظهرت تغيراً في الاستجابات الضدية لـــ HHV 6 و/أو HHV 7 لدى العديد من المرضى المصابين بالنخالية الوردية وهذا ما يقترح حالة خمج فعال[53].

اكتشف Yasukawa ورفاقه[54] مورثات الـــ HHV 6 لدى (6) مرضى، و مورثات الـــ HHV 7 لدى مريض واحد وذلك باستخدام تقنية الـــ Nested PCR المطبقة على PBMCs لـــ(14) مريضاً مصاباً بالنخالية الوردية، بينما لم يتم الكشف عن نتائج إيجابية في عينات الشاهد، لكن عيارات أضداد الـــ IgG لـــ HHV 6 والـــ HHV 7 لم تشر إلى وجود تناسخ فيروسي.

لاحقاً وجد Watanabe ورفاقه[55] تعبيراً لـــ RNA المرسال الفيروسي (mRNA) ضمن آفة الجلد وذلك باستخدام تقنية التهجين في الموضع (INH) In Situ Hybridization والمجهر الالكتروني الناقل للحركة Transmission electron microscopy. في دراسة ضمت (14) مريضاً مصاباً بالنخالية الوردية تم اكتشاف الـــ DNA الخاص بالـــ HHV 7 بواسطة اختبار Nested PCR بنسبة (93%) في آفات الجلد وبنسبة (86%) في الجلد غير المصاب وفي جميع العينات المأخوذة من اللعاب (100%) وبنسبة (83%) في PBMCs وفي جميع عينات المصل (100%). بينما تم اكتشاف الـــ DNA الخاص بـــ HHV 6 في (86%) من العينات المأخوذة من الجلد المصاب وبنسبة (79%) في الجلد غير المصاب وفي (80%) من العينات المأخوذة من اللعاب وبنسبة (83%) في PBMCs وفي (88%) من عينات المصل . تم التعرف على الـــــ m RNA الخاص بالـــ HHV 7 والـــ HHV 6 بنسبة (100% و 75%) على الترتيب في العينات المأخوذة من آفات النخالية الوردية، وذلك باستخدام تقنية التهجين في الموضع(INH) بترشيح الخلايا وحيدات النوى

الموجودة في المناطق حول الأوعية وحول الملحقات. بينما فشل المجهر الالكتروني في تقصي جزيئات فيروسية معدية Virions تعود لـــ HHV في الجلد المصاب بالنخالية الوردية [55].

اكتشف Kempf ورفاقه[56] وجود الـــ HHV 7 لدى (8%) فقط من عينات الجلد المصاب بالنخالية الوردية وذلك بتطبيق تقنية الـــ PCR والكيمياء النسيجية المناعية على عينات الجلد، وما يثير الفضول وجود إيجابية في (14%) من العينات المأخوذة من جلد سليم ظاهرياً [57]. إضافة لذلك طبق Chuh و Peiris [58] تقنية الـــ PCR على عينات مأخوذة من المصل و PBMCs لدى (3) أطفال مصابين بالنخالية الوردية ولم يحصلا على نتائج إيجابية لوجود الـــ HHV 7. في حين قام Wong ورفاقه[59] بدراسة (41) مريضاً مصاباً بالنخالية الوردية باستخدام تقنية الـــ PCR لكن لم يتم الكشف عن الـــ DNA الخاص بـــ HHV 6 و HHV 7 في أي من عينات الخزع سواء المأخوذة من المرضى أو من الأشخاص الأصحاء.

اكتشف Karabulut ورفاقه [60] وجود الـــ DNA الخاص بـــ HHV 7 في (28%) من العينات المأخوذة من الجلد لدى (21) مريضاً مصاباً بالنخالية الوردية، بينما لم يكشف لدى عينات الشاهد السبعة التي تمت دراستها لكن لم تكن الفروقات في هذه التجربة ذات أهمية إحصائية.

في تجربة أخرى قام بها Chuh ورفاقه[61] ضمت (15) مريضاً مصاباً بالنخالية الوردية و(15) عينة شاهد لم يتم الكشف عن الـــ DNA الخاص بـــ HHV 6 و HHV 7 بتطبيق تقنية الـــ PCR على عينات المصل المأخوذة من مرضى في المرحلة الحادة من المرض وفي مرحلة النقاهة. وجِد الـــ DNA الخاص بالـــ HHV 6 في PBMCs لدى (3) مرضى في المرحلة الحادة للمرض ولدى عينة شاهد واحدة، بينما وجد الـــ DNA الخاص بـــ HHV 7 لدى (7) مرضى و(5) من عينات الشاهد لكن دون أهمية إحصائية. وجدت أضداد الـــ HHV 6 في عينات المصل لدى (13) مريضاً في المرحلة الحادة ولدى (13) عينة شاهد، بينما وجدت أضداد الـــ HHV 7 لدى كل المرضى الخمسة عشر وفي عينات الشاهد.

وجد *Vág* ورفاقه[62] ارتفاعاً في عيار أضداد الـــ IgM لـــ HHV 7 لدى ثلث مرضى التجربة وعددهم (33) مريضاً مصاباً بالنخالية الوردية وارتفاع عيار أضداد الـــ IgG للـــ HHV 7 لدى الثلث الآخر من المرضى، مما يقترح وجود خمج بدئي. كما وجد الـــ DNA الفيروسي في PBMCs لدى (30%) من عينات الشاهد ولدى أكثر من نصف المرضى. لكن أظهرت خزعة واحدة فقط من أصل (5) خزع موجودات إيجابية بالـــ PCR. أسفرت المحاولات الثلاث التي تم إجراؤها للاستنبات المشترك Cocultivation عن نمو شديد للفيروسات والتي تبين أنها فيروسات الـــ HHV 7 باستخدام المجهر الالكتروني وتقنية الـــ PCR والأضداد وحيدة النسيلة.

لاحقاً درس *Vág* ورفاقه[63] وجود أضداد الـ IgM و IgG لـ HHV 6 و الـ HHV 7 لدى (34) مريضاً مصاباً بالنخالية الوردية، تتضمن أضداد IgG ذات الألفة العالية High Avidity (HA - IgG) التي تتعلق بشكل وصفي بالأخماج الناكسة أو القديمة، وأضداد الـ IgG ذات الألفة المنخفضة (LA -IgG) التي تشير لإنتان بدئي حديث. وجدت مستويات مرتفعة من الـ IgG و IgM لدى (4) مرضى، بينما وجدت أضداد IgG ذات الألفة المنخفضة لـ HHV 7 لدى (12) مريضاً، ومستويات HA-IgG المرتفعة لدى (3) مرضى. وتبعاً لهذه البيانات يقترح *Vág* ورفاقه[63] وجود خمج بدئي لـ HHV 7 أكثر من كونه إعادة تفعيل.

سجل مؤخراً برهان إضافي على ترافق النخالية الوردية مع إعادة تفعيل لـ HHV 6 و الـ HHV 7 [64]، حيث تم التحري عن الـ DNA الخاص بـ HHV 6 والـ HHV 7 بقياس حمل الـ DNA في المصل (والذي يعد مشعراً معروفاً بشكل جيد للدلالة على الخمج الفعال) وفي PBMCs والأنسجة باستخدام المقايسة CQ RT PCR. كما تم الكشف عن الـ HHV 6 بنسبة (17%) وعن الـ HHV 7 بنسبة (39%) وذلك في مصول مرضى النخالية الوردية دون نتائج إيجابية في عينات الشاهد. كما لوحظ ترافق تفيرس الدم بالـ HHV 7 مع وجود حمل عالٍ من PBMCs ووجود أعراض جهازية. بالإضافة لذلك وجدت مستضدات الـ HHV 6 و HHV 7 فقط في جلد المرضى المصابين بالنخالية الوردية وذلك في (17%) و (67%) من المرضى على الترتيب.

التقييم والتحليل العلمي لنتائج الدراسات السابقة

يعتبر إثبات المنشأ الفيروسي مسألة بالغة التعقيد لا يمكن حلها بدراسة مفردة، وخاصة بالنسبة للأمراض المترافقة بفيروسات الحلأ الإنساني (HHVs) كونها فيروسات واسعة الانتشار لدى عموم السكان [65].

نظرياً يمكن مقاربة المسألة بالمعايير الموضوعة من قبل Rivers لتقييم الأمراض الفيروسية[66] والتي تتضمن:

- عزل الفيروس من المرضى.
- إجراء استنبات للفيروس في خلايا المضيف.
- إحداث عدوى infectivity وذلك بعد استبعاد الجراثيم.
- إحداث مرض مشابه في أنواع المضيف الأصلية أو في أنواع قريبة منه.
- إعادة عزل الفيروس.
- تحري وجود استجابة مناعية نوعية خاصة للفيروس.

لكن لسوء الحظ لا يمكن تحري العديد من المعايير السابقة لدى المرضى لموانع أخلاقية، وبالتالي يتوجب علينا الاعتماد على تحري المتتاليات الفيروسية والاستجابة المناعية النوعية للفيروس. وما يزيد المسألة تعقيداً بالنسبة لمرض النخالية الوردية اختلاف النتائج بشكل كبير تبعاً لشروط أخذ عينة الدراسة، حيث تتباين النتائج عند أخذ العينة من المريض في المرحلة الحادة للمرض أو خلال مرحلة النقاهة. كما يؤثر أيضاً نموذج المادة الحيوية المدروسة (نسيج، مصل، PBMCs) وطرائق الاستقصاء المختلفة التي يتم التحري من خلالها، كما تختلف النتائج فيما إذا تم استخلاص الـ DNA من النسج الحية أو من النسج المحفوظة بالبارافين Paraffin-embedded المثبتة بالفورمالين Formalin-fixed، حيث تكون الحساسية أقل بكثير في الحالة الأخيرة[53,56,58,59,61].

والصعوبة الأخرى التي تواجه الباحث مع مرض النخالية الوردية هي أن أخماج الـ HHV قد تكون إما كامنة (صامتة سريرياً) وإما فعالة (ظاهرة سريرياً)، ومن الضروري من الناحية المعيارية فهم حالة الخمج أثناء القيام بالبحث لتحديد العلاقة السببية[3].

عندما يكون العامل المسبب المدروس واسع الانتشار ولديه تفاعل تصالبي مستضدي منفصل كما هو الحال مع فيروسات الـ HHVs [67]، تصبح الوسائل التشخيصية المعتادة مثل قياس عيار أضداد الـ IgG بواسطة المقايسة المناعية المرتبطة بالأنزيم (ELISA) واستخدام التألق المناعي غير المباشر (IIF) عاجزة عن التمييز بين الخمج الكامن والفعال[68]. وفي هذا المجال تعتبر النتائج ذات أهمية فقط إذا كان الاختلاف في ارتفاع عيارات الأضداد يبلغ (4) أضعاف أو أكثر ما بين عينتين متتاليتين (وبشكل نموذجي إذا أخذت العينة الأولى في المرحلة الحادة والثانية في مرحلة النقاهة).

وبالمقابل يعدّ الكشف عن أضداد الـ IgM النوعية للفيروس إجراءً مناسباً للكشف عن إعادة التفعيل الفيروسي (أو الخمج البدئي)، لكن نوعية و حساسية هذه الاختبارات ليست مثلى، حيث يمكن الكشف عن أضداد الـ IgM عند أكثر من (5%) من البالغين الأصحاء، ولم يتم الكشف عن عيارات أضداد الـ IgM لدى العديد من الأطفال ذوي زروعات إيجابية للفيروس[69].

قد يكون لتقدير الأضداد المحايدة Neutralizing antibodies المضادة لـ HHV 7 بعض الفائدة، حيث تشير الاستجابة الضدية الهامة تجاه الـ HHV 7 إلى وجود تناسخ فيروسي مرافق مع إعادة تفعيل داخلية / عودة العدوى، لكنها لا تشير إلى خمج بدئي بالـ HHV 7 حتى عند الأطفال. علاوة على ذلك يقترح وجود استجابة خلطية محايدة احتمال أن تكون الاستجابات المناعية المتوسطة بالخلايا ذات تأثير حاسم في عودة تفعيل الـ HHV 7 كما هو الحال بالنسبة للأمراض الفيروسية الأخرى[3].

قد يكون التحري عن الأضداد ذات الألفة المنخفضة، والأضداد ذات الألفة العالية إجراءً مفيداً للتمييز بين خمج قديم أو حديث حتى في حال لم تتوفر سوى عينة المصل. تتشكل الأضداد ذات الألفة المنخفضة مباشرة بعد خمج بدئي، بينما تعتبر الأضداد ذات الألفة العالية وصفية للأخماج القديمة أو الناكسة[69].

لا تستطيع الطرائق الجزيئية النوعية المستخدمة لتضخيم تتابع جيني معروف كاستخدام تقنية Nested PCR على PBMCs بمفردها أن تزودنا برابط سببي كدليل نهائي و قطعي[40,70]. بالإضافة لذلك لا تستطيع هذه الطرائق أن تساعدنا على تقييم أهمية وجود تلوث بـــ DNA فيروسي آتٍ من خلايا يتوضع فيها الخمج بشكل كامن. كما أن الحساسية العالية وسرعة الحصول على النتائج التي تتمتع بها تقنيات الـــ Nested PCR المستخدمة لتحري الـــ DNA الفيروسي في المصل أو البلاسما، تفرض استخدامها بدلاً من استخدام تقنية العزل الفيروسي. إن وجود الـــ DNA الفيروسي حقيقة، وهو علامةٌ لتناسخ فيروسي فعال وبالتالي خمج فعال[71]، لكن لم يتم الكشف عن هذه الحقيقة إلا من قبل البعض فقط [50,55,61,64].

بالمقابل تسمح الطرائق النوعية ذات المصداقية التي تقيس الحمل الفيروسي لـــ HHV 6 وHHV 7 في عينات الأنسجة و في PBMCs وبشكل خاص في عينات البلاسما والمصل بتقدير حالة الخمج[3].

يقدم الـــ RT PCR –على سبيل المثال– منافع عديدةً أكثر من تقنية الـــ Nested PCR [72] باعتباره نظاماً مغلقاً مع خطر أصغري للتلوث، ويزودنا أيضاً بإمكانية التحليل الكمي للنتائج. وبالرغم من توفر العديد من طرائق RT PCR، إلا أن أياً منها لا يتيح الجودة في تطبيق إجراءات الاستخلاص أو معرفة وجود مثبطات PCR، وبالفعل يمثل العجز في تحديد الأخطاء التقنية المحدد الرئيسي لهذه التقنية كونها تؤثر على التقدير الكمي للتجربة.

لكن عوضاً عن ذلك تستطيع تقنية الـــ CQ RT PCR مقارنة حمل العامل الممرض لدى مجموعات مختلفة من المرضى، وذلك لدى أخذ عينات مختلفة مأخوذة منهم[73]. علماً أنه بالإمكان الكشف عن وجود نتيجة سلبية كاذبة عند الفشل في تضخيم الجزيئة المعيارية، وذلك بإضافة كمية معلومة من جزيئة معيارية قبل البدء بالتعامل مع أي عينة حيوية، إضافة إلى أن هذه الطريقة تتيح إمكانية قياس محصول الـــ DNA لكل عينة. يختلف استرجاع الـــ DNA من عينة لأخرى، وذلك تبعاً لمصدر العينات السريرية المأخوذة. تستطيع تقنية الـــ CQ RT PCR الأولية المطبقة على تراكيز مأخوذة من عينة أن تقيس حتى الكميات الصغيرة من الـــ DNA الخاص بـــ HHV 7 (10 مكافئات من المورثات / مل) مع درجة جيدة من الدقة والإحصائية. والجدير بالذكر أن الحساسية القصوى للمقايسة لا تتعرقل بوجود نوعية منخفضة[73].

تمكننا تقنية الـ CQ RT PCR من قياس الحمل الفيروسي لدى مرضى النخالية الوردية في كل من البلاسما والـ PBMCs، وربما أيضاً في عينات الشاهد في حال كانت خالية من الـ DNA البشري[64]. وفي الواقع يعتبر انخفاض الحمل الفيروسي في البلاسما لكلا الفيروسين (الـ HHV 6 و الـ HHV 7) عاملاً آخر يمكن أن يشرح التناقض بين البيانات المقدمة.

يمكن الاستفادة أيضاً من التهجين في الموضع لتقنية الـ PCR أو طرائق النسخ العكسي لتقنية الـ PCR، إذ تمكن هذه التقنيات من تضخيم كلٌ من متواليات الـ DNA والـ mRNA الموجودة في السيتوبلاسما أو في نوى الخلايا[74]. وباختصار تساعد هذه الطرق في الكشف عن عدد الخلايا التي تعبر عن مورثة النشاط، مع الأخذ بعين الاعتبار الخلايا التي تملك المورثة المعبرة عن حالة الكمون. إحدى معوقات هذه التقنية هو التركيز المنخفض أصلاً للمتوالية التي يتم البحث عنها، كما أنها عادة ما تكون مقنعة ببروتينات مرافقة أو تكون محمية ضمن خلية أو بنى خلوية، وهذا يتطلب زيادة نفوذية الخلية وإمكانية رؤية المتتالية النيكلوتيدية من قبل المسبار دون إلحاق الأذية ببنية الخلية أو النسيج. وبالرغم من هذه الصعوبات تم إيضاح وجود الـ mRNA – وحتى وجود تناسخ فعال– لـ HHV 6 و HHV 7 في الخلايا وحيدات النوى في الجلد المصاب لدى مرضى النخالية الوردية[55].

أخيراً تعتبر الكيمياء المناعية النسيجية Immunohistochemistry تقنية أخرى تتيح إمكانية التحري عن تطور حالة العدوى الفيروسية، حيث أن الكشف عن معقد الفوسفوبروتين pp85 الخاص بالـ HHV 7 (وهو مستضد ذو تعبير سيتوبلاسمي يساهم في المرحلة الأخيرة من الخمج الفيروسي)[75]، وكذلك الفوسفوبروتين النووي p41 الخاص بالـ HHV 6 [76] في الآفات الجلدية لمرضى النخالية الوردية يدعم بقوة وجود الخمج بحسب دراسة Watanabe ورفاقه[55]. غير أن البدء باستخدام الكيمياء المناعية النسيجية لم يتم حتى وقتٍ حديثٍ جداً [64].

وبالتالي يتأتى الجدل حول العلاقة السببية لـ HHV 6 والـ HHV 7 في إمراضية النخالية الوردية بأغلبيته من استخدام التحليل النوعي (المطبق خاصة على الـ PBMCs)، والذي يحدد فقط وجود الـ DNA الخاص بالـ HHV دون تقديم معلومات عن الحمل الفيروسي، إضافة لوجود نقص في معلوماتنا حول التعبير المورثي للفيروس[3].

إذا كان لفيروسات الـ HHV 6 والـHHV 7 دور مسبب لمرض النخالية الوردية فما هي الآلية الإمراضية التي يتم بها إحداث المرض؟

مازال الآلية الإمراضية لمعظم الطفوح الفيروسية مبهمة، ويعود ذلك إلى الغموض الذي يكتنف دورة حياة الفيروسات، إضافة لعدم وضوح آليات الضبط المناعي للمرض البدئي والناكس. وينطبق ذلك أيضاً

على معرفتنا بإمراضية النخالية الوردية التي ماتزال محدودة، وتعود الأسباب في معظمها لصعوبة التمييز بين الخمج الفيروسي الفعال Prodictive والكامن Latent، وبالتالي وجود لبس في إرجاع سببية التظاهرات الجلدية لخمج بدئي، أو لعودة تفعيل فيروس معين أو مجموعة فيروسات، فضلاً عن احتمال وجود تآثر بين الـ HHV 6 و الـ HHV 7، أو بين هذين الفيروسين من جهة وبقية الفيروسات والأدوية من جهة أخرى.

لكن الكشف عن أجزاء فيروسية virions بالمجهر الالكتروني مشابهة لـ HHV 7، ووجود الـ HHV 7 نفسه في عينات جلدية مأخوذة من مرضى النخالية الوردية على مستوى البشرة والأدمة قريباً من الأوعية الدموية، يقترح غزو الفيروس للمسافات الأدمية خارج الوعائية وإحداثه أذية على مستوى البشرة والأدمة، إما بشكل مباشر وإما بالتآزر مع الآلية المناعية للمضيف[77]. إضافة لكشف وجود الـ DNA الخاص بالـ HHV 6 والـ HHV 7 في المصل لقد تم الكشف عن مستضدات خاصة بالـ HHV 6 والـ HHV 7 في الآفات الجلدية بواسطة الكيمياء المناعية النسيجية، وعن الـ mRNA الفيروسي بواسطة التهجين في الموضع. تقترح هذه الموجودات وجود خمج فعال على الأقل في المراحل الحادة للمرض[55,64].

ماتزال الآلية التي يتم بها إطلاق عودة التفعيل غير مفهومة، لكن من العوامل الهامة التي يمكن أن تساعدنا في فهم معالمها شيوع الخمج الفيروسي الكامن، ووجود أنزيم الترانس كريبتاز Transcriptase مرافقاً لمرحلة الكمون الفيروسي، بالإضافة لتأثير الشدة Stress المعروف بشكل عام ووجود حالة تثبيط مناعي Immunosuppression مثل الحمل والتعرض لأشعة الشمس UV [78]. بالتالي من الصعوبة بمكان إثبات هوية المرض الحاد هل هو نتيجة لعودة تفعيل أم نتيجة لخمج بدئي؟ ولابد من الإشارة هنا إلى عدم كفاية عزل الفيروسات من الأنسجة لإثبات المسبب الفيروسي، بل نحتاج للكشف عن وجود تناسخ فيروسي فعال والذي وحده يمكن أن يدين الفيروس كعامل مسبب[3]، وما يزيد المسألة تعقيداً هو التآزر الموجود بين فيروسات الـ HHV المشار إليه سابقاً.

وفي الحقيقة هناك دليل لإمكانية التفاعل بين الـ HHV 6 و HHV 7 [47]، إذ يعمل الـ HHV 7 كبادئة Primer تطلق عملية تفعيل Transactivating تؤدي لعودة تفعيل فيروس الـ HHV 6 الكامن[47,64]، وحالما يعاد تفعيله تسيطر مورثات الـ HHV 6 الكامنة مما يؤدي إلى اختفاء الـ HHV 7 أو ضعف كشفه باستخدام تقنية الـ PCR والدراسات المصلية serology. وهذا يشرح ما توصلت إليه بعض الدراسات التي تمكنت من عزل الـ HHV 6 في الأنسجة بعد عودة تفعيل الـ HHV 7، في حين يصعب كشف الـ HHV 7 في الأنسجة، كما يفسر لماذا يمكن لمستضدات الـ HHV 6 الأخرى أن تكون مدعومة بخمج الـ HHV 7، ويمكن أن يتم كشفها في الجلد والأنسجة الأخرى[47]. وبالتالي قد يفسر هذا الشذوذ في عودة تفعيل هذين الفيروسين – سواء كان هذا بشكل أم تزامن – حدوث الحالات القليلة من النكس ووجود

الأشكال اللانموذجية من المرض التي من المحتمل ارتباطها بحوادث تكرار إعادة التفعيل لأحد الفيروسين أو كليهما [3].

كما يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار حدوث تداخل بين الـ HHV 6 أو الـ HHV 7، وبين تناول دواء معين في الطفوح الشبيهة بالنخالية الوردية PR- like eruptions التي قد تحدث في سياق المعالجة بأدوية مختلفة، حيث يمكن أن تكون الآلية الإمراضية مشابهة لتلك التي تحدث بالترافق ما بين الخمج البدئي أو عودة التفعيل لـ HHV 6 من جهة، ومابين الطفح الدوائي بالحمضات Drug rash with eosinophilia و متلازمة الأعراض الجهازية Systemic symptoms syndrome من جهة ثانية. ويعتمد في تفسير هذا الترافق على التداخل بين الـ HHV 6 والإنزيمات المسؤولة عن إزالة السمية الدوائية، وقد يكون الفيروس نفسه مسؤولاً بشكل مباشر عن الآفات الجلدية وإلى حد ما عن الإصابة الحشوية[79,80].

تؤيد بعض الملاحظات السريرية لمرض النخالية الوردية عودة تفعيل الـ HHV أكثر من احتمال كونه خمجاً فعالاً [3] وهي:

- شيوع الحالات الفردية للنخالية الوردية.
- انخفاض قابلية العدوى.
- العمر الذي يحدث فيه المرض.
- احتمال النكس خلال فترة محدودة من الزمن.
- تواتر حدوثها بعد شدة أو في حالات تثبيط مناعي نسبي مثل الحمل.

من الممكن ربط النسبة العظمى من حدوث حالات النخالية الوردية لدى النساء الحوامل بالمناعة الأمومية المتغيرة Altered maternal immunity، إذ تتمتع الحامل بضبط محكم ودقيق لكامل الاستجابات المناعية للعملية الالتهابية الطبيعية لمنع الرفض المناعي للجنين[81]. وفي الواقع إن عودة تفعيل الـ HHV 6 شائعة خلال الحمل، وقد تكون إحدى أسباب الإجهاض العفوي. قد ينتقل الـ HHV 6 أو الـ HHV 7 إلى الجنين في حوالي (1%) من الحوامل، ومن المحتمل أن يتم ذلك عبر السبيل التناسلي للأم، بينما يتم انتقال الأضداد الأمومية المضادة لـ HHV 6 والـ HHV 7 عبر المشيمة [82,83,84,85]. وفي دراسة حديثة[3] تم الكشف عن أضداد من نمط الـ IgG (ولم تظهر أبداً أضداد الـ IgM) مضادة لـ HHV6 والـ HHV 7 والتي من المحتمل أن تكون ناتجة عن عودة تفعيل فيروسي، إضافة لذلك وجدت علامات مباشرة تدل على خمج فعال في المصل والأنسجة باستخدام تقنية الـ RT PCR والكيمياء المناعية النسيجية[86].

يمكن القول في ضوء ما تقدم:

- من المحتمل الترافق السببي لمرض النخالية الوردية مع خمج بالـ HHV 6 و/أو الـ HHV 7، وتحدث الاندفاعات الجلدية كاستجابة ارتكاسية لتناسخ الـ HHV 6 والـ HHV 7 الجهازي لوحدهما أو عبر التداخل مع فيروسات أخرى، وليس نتيجة لخمج مباشر لخلايا الجلد. هذا وإن الكشف عن ارتفاع المستويات المصلية من الإنترفيرون α لدى مرضى النخالية الوردية وملاحظة تأثير الاعتلال الخلوي في خلايا الـ PBMCs المستنبتة يزيد من احتمال هذه الفرضية. غير أنه لا يزال تقدير الدور السببي لـ HHV 6 و الـ HHV 7 لدى مرضى النخالية الوردية أمراً عسيراً نظراً للانتشار المرتفع لخمج الـ HHV 6 لدى عموم السكان.
- تبعاً لـ Watanab [55] يمكن شرح النتائج السلبية في معظم الدراسات التي فشلت بإيجاد الـ DNA الخاص بالـ HHV 7 في الآفات الجلدية للنخالية الوردية وفي البلاسما أو المصل إلى عدم استعمال تقنية الـ Nested PCR و/أو تقنية استخلاص الـ DNA من النسيج المغروس بالبارافين المثبت بالفورمالين[53,56,58,59,61]. إذ يمكن فقط باستخدام الطرق الكمية المطبقة على أنسجة حديثة –والتي بمقدورها قياس الحمل الفيروسي لـ HHV 6 والـ HHV 7 في الخلايا– إيضاح الدور المحتمل لهذين الفيروسين بعيداً عن الحدس والتكهنات.
- من المتوقع أن تربط التحريات المستقبلية شدة مرض النخالية الوردية بشكل متناسب مع الحمل الفيروسي لـ HHV 6 والـ HHV 7، ولتحقيق ذلك ينبغي عزل الخلايا الإمراضية Pathological cells – المسؤولة عن الحمل الفيروسي– عن تلك التي تحيط بالخلايا الطبيعية، وهذا قد يمكن الحصول عليه عن طريق تقنيات حديثة تستخدم واسماً نوعياً specific marker لها أو ما يدعى تقنية الخلية المعلقة Suspension cell، أو باستخدام التسليخ المجهري الليزري لخلية مفردة Single-cell laser microdissection على مستوى الجزء المركزي الأسطواني وذلك ضمن العينة النسيجية بعد تطبيق الكيمياء النسيجية المناعية للبحث عن الـ HHV 6 والـ HHV 7.

التظاهرات السريرية Clinical manifestations:

القصة المرضية History:

يذكر مرضى النخالية الوردية النموذجية عادة بدء حدوث آفة جلدية مفردة متوضعة غالباً على الجذع، تتبع بعد عدة أيام إلى أسابيع لاحقة بظهور آفات متعددة أصغر حجماً، تتوزع على الجذع والأجزاء الدانية من الأطراف. تختلف الحكة في حدوثها وشدتها، لكنها تكون غائبة عادة إذا لم يتم علاج الآفات مسبقاً بأدوية موضعية، ويبدو أن تطبيق أي علاج موضعي مخرش يسبب حدوث الحكة، وكلما كان الدواء أكثر

تخريشاً كلما كانت الحكة أكثر شدة [5]. في إحدى الدراسات كانت نسبة حدوث الحكة لدى مرضى النخالية الوردية حوالي 50% [87].

الأعراض البادرية Prodromal symptoms:

تشاهد الأعراض البادرية بنسبة أكبر قليلاً مما هو متوقع عموماً على الرغم من تجاهلها غالباً في الكتب المدرسية[16]، حيث يعاني المريض من توعك عام، غثيان، فقدان شهية، صداع، صعوبة في التركيز، تهيج، أعراض تنفسية علوية، وأعراض معدية معوية (سجلت بنسبة أكبر من 69%) [18]. كما سجل حدوث ألم مفصلي، ضخامة عقد لمفية، ألم في الحلق، وحمى خفيفة بالرغم من أن هذه الأعراض ما تزال حتى الآن مثار جدل؟![6].

الطفح الجلدي Cutaneous eruption:

يبدأ المرض بشكل نموذجي(في50-90% من الحالات) [5,16] بظهور بقعة وحيدة تدعى بقعة الطليعة Herald patch أو البقعة الأم Mother patch، وهي ذات حدود واضحة لها شكل بيضوي أو دائري، وردية اللون أو قد تكون حمامية، أو مفرطة التصبغ (خصوصاً في الأفراد ذوي الجلد القاتم)، الحواف مرتفعة قليلاً ذات وسوف ناعمة تتوضع إلى الداخل من المحيط، في حين يكون المركز شاحباً ومنخفضاً قليلاً. تتوضع البقعة عادة على الجذع في المناطق المغطاة بالثياب (50% من الحالات[6])، وأحياناً على الرقبة أو الأقسام الدانية من الأطراف، وفي حالات نادرة يمكن أن تظهر على الوجه أو القضيب[5,16]. لا يوجد اختلاف في مكان توضع الآفة البدئية بين الذكور والإناث. تكبر البقعة سريعاً ليصل قطرها إلى 3 سم أو أكثر وتبقى وحيدة قبل تطور الطفح الثانوي لمدة تتراوح مابين يومين إلى شهرين، لكن عادة يظهر الطفح الثانوي خلال أسبوعين من ظهور بقعة الطليعة، وقد تظهر الآفات الأولية والثانوية سوية في وقت واحد. في كثير من الأحيان تصبح بقعة الطليعة ذات مظهر حطاطي حويصلي إكزيمي الشكل عندما تتعرض للتخريش.

يحدث الطفح الثانوي بشكل أفواج بفواصل عدة أيام، ويصل إلى حده الأعظمي في غضون (10) أيام[5]، لكن يمكن أن يستمر ظهور آفات جديدة لعدة أسابيع[5,16]. يتوضع الطفح المتناظر بشكل رئيسي على الجذع، ويصل إلى حدود الرقبة والأقسام الدانية من الأطراف، وتمتد الآفات الأكثر وضوحاً على البطن والوجه الأمامي للصدر والظهر، ويمكن أن تصادف أيضاً على المرفقين والركبتين. وصف حدوث نموذجين رئيسيين من الآفات الثانوية[5]:

-النموذج الأول: على شكل بقع صغيرة مشابهة للبقعة البدئية لكنها مصغرة، تصطف وفقاً لمحورها الطويل على طول خطوط التشطر، وتتوزع بنموذج يشبه شجرة الميلاد Christmas tree distribution.

-النموذج الثاني: يأخذ شكل حطاطات صغيرة حمراء، وهي عادة غير وسفية، يزداد عددها تدريجياً وتنتشر نحو المحيط.

يمكن أن يتواجد كلا النموذجين في نفس الوقت. وإذا كانت هذه هي الصورة النموذجية لسير المرض فإن الواقع مختلف نوعاً ما، إذ تبتعد الصورة السريرية عما وصف سابقاً في (20%) من الحالات[3,5,16]:

١. قد نجد بقع طليعة مضاعفة أو متعددة، وفي هذه الحالة قد تلتحم الآفات مع بعضها.
٢. يمكن أن تكون بقعة الطليعة هي المظهر الوحيد للمرض، أو يقتصر المرض على بضع آفات تشبه بقعة الطليعة.
٣. قد تغيب بقعة الطليعة (وربما تكون أكثر الحالات شيوعاً)[3]، أو قد يفوت الطبيب والمريض كشفها حين تتوضع في أماكن مخفية (مثل الإبط، المنطقة الإربية، العجان)، بحيث لا نجد بالفحص السريري سوى بقعٍ صغيرةٍ زهرية اللون غير واضحة الحدود ذات وسوف صريحة بقطر بضع ميليمترات.
٤. في بعض الحالات تكون الحواف وذمية أو حتى حويصلية تحاكي داء الشعرويات Trichophytosis أو الإكزيما النمية Nummular eczema .
٥. توجد أيضاً أشكال لا نموذجية للطفح الثانوي وقد تكون ذات تواتر عالٍ، وبحسب Chuh ورفاقه [89] قد نجد آفات لا نموذجية من حيث الشكل، الحجم، العدد، التوزع، الموقع، شدة الأعراض، والسير السريري:

- ✓ قد تكون الآفات الثانوية غير نموذجية من حيث الشكل، وعندها يلتبس تشخيص النخالية الوردية، إذ يمكن أن تحدث البقع وتفتقر إلى الوسوف، وقد تكون الحطاطات جريبية والآفات النموذجية غائبة أو مشابهة للصداف. أكثر ما يشاهد *الشكل الحطاطي* من النخالية الوردية Papular PR لدى الأطفال[89]، حيث تشاهد الحطاطات الصغيرة جنباً إلى جنب مع البقع النموذجية للنخالية الوردي[10]. *الشكل الحويصلي* من النخالية الوردية Vesicular PR غير شائع، ويشاهد عادة لدى الأطفال والبالغين الشباب، يتظاهر بشكل حويصلات كبيرة بقطر 2-6 ملم تترتب أحياناً بشكل الزهرة، وقد تكون حاكة بشدة وتأخذ امتداداً واسعاً [90]. يمكن أن نشاهد أيضاً *أشكالاً بثرية* Pustular PR [5] *وأشكالاً شروية* Urticarial PR وهنا تكون الآفات شديدة الشبه بالانتبارات الشروية[91]، قد تترافق *الآفات الفرفرية* Purpuric PR أو *النزفية* Hemorrhagic PR من النخالية

الوردية مع حبرات على الحنك[92]، وقد نجد أيضاً *أشكالاً شبيهة بالحمامى عديدة الأشكال* PR Erythema multiform like variants [5]. إن تشخيص هذه الأشكال اللانموذجية من النخالية الوردية ليس على نفس الدرجة من الصعوبة، لأنه قد يتواجد لدى بعض المرضى آفات نموذجية مختلطة مع الآفات اللانموذجية المختلفة مثل الحويصلات، الحطاطات الجريبية، والآفات الفرفرية.

- ✓ من حيث الحجم قد تكون آفات النخالية الوردية بقعاً عملاقةً Gigantic patches (النخالية الوردية العملاقة لــDarier [93])، أو صغيرةً Minuscule macules [10].
- ✓ من حيث التوزع قد نجد أشكالاً مقلوبة Inverse forms يقتصر فيها توزع الطفح الثانوي على الوجه والأجزاء القاصية من الأطراف[94]، وهناك نموذج حزام الطرفين العلويين أو السفليين Limb-girdle type، حيث ينحصر وجود الآفات على مستوى الكتفين أو الوركين[10] ، كما يمكن أن نجد أيضاً أشكالاً وحيدة الجانب Unilateral variants تتوضع في جهة واحدة من الجسم[5,91,95]. ذكر أيضاً حدوث أشكال موضعة من المرض تصيب أجزاءً محددة من الجسم مثل الفروة، الإبط، الفرج والمنطقة الإربية[5]، كما يمكن أن تصاب الراحتان والأخمصان أحياناً وهنا تكون الصورة السريرية مماثلة للطفح الإكزيمي المنتشر[16]. وبشكل عام تعتبر مناطق كالوجه، والفروة، واليدين، والقدمين مناطق غير اعتيادية لتوضع طفح النخالية الوردية، لكن تبعاً لــ Bjornberg و Hellgren [6] يصاب الوجه والرقبة في (19.4%) من الحالات. ويحدث الطفح على رؤوس الأصابع والأباخس[96] والفروة في (0.8%) من الحالات[6]، بينما تعتبر الأجفان والقضيب[92] مناطق استثنائية لتوضع الآفات.
- ✓ يمكن تصنيف النخالية المتحلقة أو الهاجرة لفيدال Pityriasis circinata et marginata of Vidal [7,91,97] كشكل مميز ونادر من النخالية الوردية يستمر سيره السريري أشهراً وربما سنوات، وهذا يقترح إلى حد ما تشخيص الحمامى الحلقية النابذة Erythema annular centrifugum [98]. تشاهد النخالية المتحلقة أو الهاجرة عادة عند البالغين على شكل عدة بقع كبيرة تتوضع غالباً في الإبط أو المنطقة الإربية، ويمكن أن تشاهد أيضاً بعض الحالات عند الأطفال.

الموجودات الفيزيائية النادرة **Rare physical findings**:

يمكن أن يحدث في حالات نادرة طفح في باطن الفم [5] مع بقع ولويحات نزفية وفقاعات على اللسان والخدين أو بشكل آفات مشابهة لتقرحات القلاع. سجل حدوث حثل ظفري بعد الإصابة بالنخالية

الوردية[5]. كما يمكن أن نصادف اعتلال عقد لمفية في المرحلة الباكرة من سير المرض[6] تترافق مع الأعراض الشبيهة بالأنفلونزا.

الآفات المخاطية Mucosal lesions:

إن حدوث آفات على مستوى المخاطية الفموية غير شائع في سياق سير النخالية الوردية، لكن يعتقد بأنها أكثر شيوعاً لدى الأشخاص ذوي الجلد الغامق، حيث سجل حدوثها لدى (9%) من مرضى النخالية الوردية في نيجيريا [7]. كما وجد Vidimos و Camisa [99] آفات متنوعة لا عرضية على مستوى المخاطية الفموية لدى (8) مرضى من أصل (50) مريضاً من العرق القوقازي أي بنسبة (16%). تصنف آفات المخاطية الفموية- حسب Kay ورفاقه[100] -إلى 5 مجموعات:

- نزوف نقطية.
- تقرحات أو انتكالات (وهي الأكثر مصادفة).
- بقع حمامية.
- آفات حلقية حمامية.
- لويحات حمامية.

كذلك وصف حدوث آفات فقاعية [101].

تتبع الآفات المخاطية سير الآفات الجلدية، إذ تختفي معها [102] أو بعدها بعدة أيام [7].

النخالية الوردية عند الأشخاص ذوي الجلد الداكن PR in dark-skinned people:

يصاب الوجه والفروة في سياق مرض النخالية الوردية بشكل أكثر تكراراً لدى الإفريقيين [103]، ويحدث المرض بشكل أكثر شيوعاً خلال الأشهر الباردة والرطبة. قد يكون التشخيص صعباً لأطباء الجلد غير الخبيرين إذ لا نشاهد اللون الحمامي المتعارف عليه لدى العرق القوقازي، بل تكون آفات النخالية الوردية لدى المرضى ذوي الجلد الداكن بألوان تتراوح ما بين البنفسجي الفاتح والرمادي الداكن، ويكون مركز الآفات أشد اصطباغاً من محيطها [104]. إضافة إلى ذلك هناك ميل كبير لحدوث آفات النخالية الوردية على الوجه و مخاطية الفم [101]، كما تكثر مصادفة الأشكال الحطاطية والأشكال المقلوبة [7]، ويعد حدوث فرط التصبغ التالي للالتهاب Post inflammatory hyperpigmentation مشكلة تجميلية مزعجة[3].

النخالية الوردية عند الأطفال PR in children:

إن حدوث النخالية الوردية غير شائع لدى الأطفال بعمر أقل من 10 سنوات، وبحسب Bjornberg و Hellgren [6] تحدث فقط (6%) من حالات النخالية الوردية لدى الأطفال تحت هذا العمر دون فوارق في الحدوث بين الجنسين، بينما كانت النسبة حوالي (10.5%) في دراسة لـ Burch و Rowell [105]. يبدو أن النخالية الوردية أكثر شيوعاً لدى الأطفال ذوي الجلد الداكن(26%) [7] والذين تزداد عندهم إصابة الوجه والفروة (30% من الحالات مقابل حدوثها بنسبة 8% لدى العرق القوقازي). كما أن حدوث الآفات الحطاطية (33%) وفرط التصبغ التالي للالتهاب (48%) أكثر شيوعاً لدى الأطفال[3].

النخالية الوردية عند المرضى منقوصي المناعة PR in immunocompromised patients:

وصفت حالات-وإن كانت نادرة- لحدوث النخالية الوردية عند المرضى عقب عمليات اغتراس نقي العظم Bone-marrow transplantation [15,106]، وعند المصابين بفيروس عوز المناعة الإنساني Human immunodeficiency infection [107,108]، وفي حالات أخرى كالاضطرابات الدموية[15,109,110] أو المعالجة بالأدوية المثبطة للمناعة[111].

من الشائع إلى حد ما حدوث إعادة تفعيل لفيروسي HHV 6 والـ HHV 7 لدى المرضى الخاضعين لعمليات زرع الأعضاء، ويبدو أن إعادة التفعيل المطولة تتطابق مع حدوث الأعراض السريرية-بما فيها الطفح- لدى حوالي (30%) من المرضى. لكن في معظم الحالات تشخص مثل هذه الطفوح من قبل مراقبين ليس لديهم الخبرة الكافية في هذا المجال، وبالتالي من الصعب الإقرار فيما إذا كان تشخيص هذه الطفوح هو نخالية وردية أو معادلة لأشكال غير نموذجية منها، إضافة إلى أن هذه الطفوح غالباً ما تفتقر لوجود بقعة الطليعة أو قد تحاكي أو تتطور إلى الشكل الحاد من تفاعل الطعم ضد الثوي Graft-versus-host reaction [106,112,113].

من النادر الكشف عن فيروسي الـ HHV 6 و الـ HHV 7 بواسطة تقنية Nested PCR لدى المرضى الذين لديهم إيجابية لفيروس عوز المناعة الإنساني HIV في أي مرحلة من مراحل المرض [114]، وفي الحقيقة مازال فهمنا قاصراً عن شرح إمراضية عودة التفعيل الفيروسي [115].

الطفوح الشبيهة بالنخالية الوردية المحرضة بالأدوية Drug-induced PR-like rashes:

يمكن للعديد من الأدوية أن تسبب طفوحاً جلدية تذكرنا بطفح النخالية الوردية الحقيقي، وهي تتضمن قائمة طويلة من أدوية بعضها بطل استخدامه مثل البزموت والزرنيخ[15] إضافة لأدوية أخرى تم اتهامها بإحداث مثل هذه الطفوح نذكر منها: الباربيتورات[116,15]، ميتوبرومازين[6]، الكابتوبريل[117,118]، الكلونيدين[117]، الذهب[119,120]، ميترونيدازول[121]، D-بنسلامين[122,15]، الإنترفيرون α [5] ، الإيزوتريتينوئين[123]، ليفاميسول[122]، بيريبينزامين[124]، مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية[125]،

أوميبرازول[126]، تيربينافين[127,15]، طرطرات الإيرغوتامين[128]، الكيتوتيفين[15]، لابيتالول[15]، الزئبق العضوي[15]، سالفرسان وسولفاسالازين[15]...والأكثر حداثة مثبطات التيروزين كيناز[129,130].

والجدير بالذكر أن الدواءين الذين أضيفا حديثاً إلى هذه القائمة هما: أيماتينيب Imatinib [15]الذي يستخدم لعلاج الابيضاض النقوي المزمن، وأداليموماب Adalimumab [111] من أدوية المعالجات الحيوية الجديدة. وربما الأكثر أهمية هو ما ذكر حول حدوث طفوح شبيهة بالنخالية الوردية بعد إعطاء اللقاحات، حيث وصفت بعد لقاحات الخناق[131,132]، الجدري[133,134]، لقاح المكورات الرئوية[135]، لقاح فيروس التهاب الكبدB [136] ولقاح السلBCG [137,138]. تكمن أهمية هذه الملاحظة السريرية بشكل رئيسي من احتمال تورط اللقاحات في الإمراضية السببية للنخالية الوردية، إذ يعتقد أن التحفيز المناعي يطلق الزناد لإعادة تفعيل عوامل إمراضية معدية كامنة، أو أن تكون الآلية الإمراضية تفاعلاً متواسطاً بالخلايا مرتبطاً بوجود تشابه جزيئي مع محدّدة فيروسية Viral epitope [3].

النخالية الوردية في الحمل PR in pregnancy:

تحدث النخالية الوردية لدى الحوامل بشكل أشيع منه لدى عموم السكان (18% مقابل 6%)[139]. لأول مرة في الأدب الطبي تم الإعلان عن تأثير مرض النخالية الوردية على محصول الحمل في دراسة ضمت (38) حاملاً أصبن بالنخالية الوردية[86] وتوبعن حتى نهاية الحمل. تمت الدراسة بمعايرة الزمن الحقيقي للتفاعل التسلسلي للبوليميراز PCR لفيروسي الحلأ الإنساني HHV 6 و HHV 7 ، وذلك على عينات مأخوذة من المصل والخلايا وحيدة النوى في الدوران المحيطي وفي جلد الأم ونسيج المضغة والمشيمة. وقد تضمنت مجموعة الشاهد عينات مأخوذة من المصل من (36) متبرعاً سليماً، ومقاطع نسيجية مغروسة بالبارافين وعينات من المصل لـ (12) مريضاً لديهم أمراض جلدية أخرى، وكذلك من نسيج المضغة والمشيمة لامرأة لديها جنين ميت داخل الرحم بعمر(19) أسبوعاً. كانت النتائج على الشكل التالي:

من أصل (38) امرأة حدث إجهاض لدى خمس نسوة (13%) قبل (16) أسبوعاً حملياً، لكن هذا الرقم لا يبتعد كثيراً عن نسبة الإجهاض لدى عموم السكان (حوالي 10%). لوحظ أيضاً حدوث نقص توتر، ضعف حركية، ونقص نشاط لدى الولدان في (6) حالات. تم دراسة عينات مأخوذة من المصل والخلايا وحيدات النوى في الدوران المحيطي، ومن جلد الأم ومن النسيج المضغي ومن المشيمة بواسطة الزمن الحقيقي(RT) للتفاعل التسلسلي للبوليميراز (PCR) للكشف عن فيروسي الحلأ الإنساني HHV 6 وHHV 7، وتم الكشف عن الـ DNA الخاص بالـ HHV-6 في المصل والخلايا وحيدات النوى في الدوران المحيطي وفي الجلد وفي نسيج المضغة والمشيمة لدى امرأة واحدة من المجموعة التي ظهرت لديها اندفاعات النخالية الوردية في الأسبوع العاشر من الحمل وحدث لديها إجهاض لاحقاً في الأسبوع الثاني عشر، بينما لم يعثر على الـ DNA الخاص بـ HHV-7. كما تم الكشف عن المستضد P41 لـ HHV-6 بالطرق الكيميائية

المناعية النسيجية في آفات الجلد والمشيمة ونسيج المضغة. لم يتم الكشف عن الـ DNA الخاص بفيروسات الحلأ الإنساني في المصل والنسج المأخوذة من مجموعة الشاهد. (تعتبر هذه الدراسة سلسلة حالات case series ذات عدد قليل من المرضى).

باختصار يمكن القول: إن النخالية الوردية عند الحامل قد تترافق مع خمج فعال بالـ HHV-6 والذي قد يحرض- بانتقاله إلى الجنين عن طريق المشيمة- مخاضاً باكراً مع حدوث نقص توتر لدى الوليد وحتى حدوث موت الجنين خاصة إذا تطورت الآفات الجلدية خلال الخمسة عشر أسبوعاً الأولى من عمر الحمل [86].

التشخيص Diagnosis:

التشريح المرضي النسيجي Histopathology:

لا يحتاج تشخيص النخالية الوردية لإجراء خزعة جلدية لأن التشخيص عادة يوضع سريرياً، إضافة إلى أن الموجودات النسيجية في النخالية الوردية غير نوعية. تتضمن الموجودات التشريحية المرضية للنخالية الوردية النموذجية مايلي[5]:

في البشرة: خطل تقرن بؤري مع تسرب خارج خلوي من اللمفاويات، رقة أو غياب الطبقة الحبيبية، شواك معتدل وسفاج بدرجات مختلفة .

في الأدمة: وذمة بالأدمة الحليمية، رشاحة خلالية بالأدمة العليا وحول الأوعية تحوي لمفاويات وناسجات وحمضات، كما نجد تسرب للكريات الحمر بتوزع بؤري.

تتشابه الموجودات النسيجية في الآفات البدئية والثانوية، مع ارتشاح أكثر عمقاً وشواك أكثر وضوحاً في بقعة الطليعة. تتغير الموجودات النسيجية قليلاً في الآفات القديمة، فغالباً ما تصبح الرشاحة الخلوية حول الأوعية السطحية والعميقة مع سفاج أقل وشواك أكثر وضوحاً، وبالتالي من الصعب تمييز الآفات القديمة من وجهة نظر التشريح المرضي عن الصداف Psoriasis أو الحزاز المسطح Lichen Planus. كما يصعب أيضاً تمييز النخالية الوردية نسيجياً عن الحمامى الملتفة السطحية Superficial gyrate erythema.

قد نجد في (50%) من الحالات تقريباً خلايا عسيرة التقرن، وخلايا عملاقة عديدة النوى وانحلال أشواك يمكن أن يكون سببه خمجاً فيروسياً[24]. أثبت Aiba و Tagami [140] وجود خلايا لانغرهانس Langerhans cells في الرشاحة حول الأوعية السطحية باستخدام أضداد OKT6. كما لوحظ في الآفات الحاكة تسرب لكريات حمر خارج الأوعية على المستوى السطحي والمتوسط مع توسع الأوعية الشعرية لكن دون دلائل على وجود التهاب أوعية.

على مستوى البنية المجهرية للخلايا: تبدي الخلايا عسيرة التقرن تكدساً من الخيوط الموترة Tonofilaments، والعديد من الفجوات وجسيمات الربط Desmosomes داخل السيتوبلاسما، وجسيمات تشبه الفيروسات Viral-like particles [24,25,26] وذلك في المسافات ما بين الخلايا البشروية وكذلك في الخلايا المتقرنة وخلايا لانغرهانس وفي سيتوبلاسما الخلايا المرتشحة. تم اعتبار هذه الجسيمات كبنى شبيهة بفيروسات البيكورنا Picorna virus-like structures، أو أنها تابعة لمجموعة فيروسات التوغا Togaviruses، الأمر الذي يزيد من احتمال تورط الفيروسات كعامل مسبب في ظهور اندفاعات النخالية الوردية. إضافة لذلك تم إظهار اعتلال خلوي نوعي مُحرَّض في صفوف مختلفة من الخلايا باستخدام معلق من وسوف الآفات الجلدية للنخالية الوردية[141]، لكن باحثين آخرين[142,143] ينكرون مثل هذه الموجودات. وفي دراسة ضمت (21) مريضاً[77] تم الكشف عن جزيئات شبيهة بالفيروسات في مراحل مختلفة من تطور النخالية الوردية لدى (71%) من المرضى، ظهرت الجسيمات الفيروسية المغلفة الناضجة كفيروسات الحلأ الإنساني HHV النموذجية التي يبلغ قطرها حوالي (200-160) نانومتراً، وتحوي لباً أسطوانياً كثيفاً من الإلكترونات، ومحفظة وغلافاً مع نتوءات نموذجية، وطبقة غشائية مميزة بين المحفظة والغلاف الفيروسي. هذه الجسيمات الفيروسية شديدة الشبه بتلك التي تمت ملاحظتها سابقاً في المادة الطافية المستخلصة من مستنبت الخلايا وحيدات النوى الجائلة في الدوران المحيطي المأخوذة من مرضى مصابين بالنخالية الوردية خلال المرحلة الحادة للمرض[50,51]، وقد تم كشف هذه الجسيمات الفيروسية بأعداد كبيرة بين الألياف الكولاجينية القريبة من الأوعية الدموية في الأدمة المتوسطة والحليمية، كما وجدت متناثرة بين الخلايا المقرنة القريبة من الوصل البشروي الأدمي.

فحوصات أخرى:

قد نحتاج أحياناً لإجراء الفحص المجهري للوسوف من سطح الآفة الجلدية لاستبعاد الإصابة بالفطور الجلدية أو النخالية المبرقشة. كما قد يكون من الضروري إجراء الفحوص المصلية للإفرنجي لاستبعاد الإفرنجي الثانوي.

لا نحتاج عادة لاجراء استقصاءات مخبرية بعد وضع تشخيص النخالية الوردية، لأن نتائج التحاليل الدموية الروتينية غالباً ما تكون طبيعية، ولذلك لا ينصح بإجرائها عملياً. وبالرغم من ذلك سجل ارتفاع في تعداد الكريات البيض، كثرة عدلات، كثرة أسسات، كثرة لمفاويات، ارتفاع بسيط في سرعة التثفل، وفي مستويات البروتين الكلي $\alpha 1$ و $\alpha 2$ غلوبولين والألبومين [5].

التشخيص التفريقي Differential diagnosis

إن تشخيص النخالية الوردية سهل في الحالات النموذجية، لكن يجب الأخذ بعين الاعتبار الأمراض التالية في التشخيص التفريقي للنخالية الوردية:

- *الإفرنجي الثانوي* ***Secondary syphilis***:[3,5,144] تتظاهر الوردية الإفرنجية بآفات غير وسفية أو وسفية قليلاً وغير حاكة، وتكون الحطاطات الإفرنجية مرتشحة يمكن أن يحاكي مظهرها السريري النخالية الوردية الحطاطية لكن دون وجود بقعة الطليعة. إن السؤال عن قصة سابقة لقرح بدئي أو البحث عن لقمومات منبسطة يمكن أن يساعدنا في التشخيص. يمكن أن تحدث آفات مخاطية واعتلال عقد لمفية في كل من النخالية الوردية والإفرنجي، غير أن اعتلال العقد اللمفية مظهر ثابت في الإفرنجي الثانوي واستثنائي في النخالية الوردية، كما أن إصابة الوجه والراحتين والأخمصين أكثر شيوعاً في الإفرنجي. وجود الخلايا المصورية بالتشريح المرضي لصالح الإفرنجي، والتشخيص الحاسم يعتمد على إيجابية الاختبارات المصلية للإفرنجي.
- *التهاب الجلد الدهني* ***Seborrheic dermatitis***:[3,144] يمكن أن يختلط تشخيص التهاب الجلد الدهني مع بقعة الطليعة في النخالية الوردية عندما يتظاهر بشكل بقعة بيضوية في المنطقة أمام القص أو المنطقة تحت الكتف، لكن من النادر أن يحدث هذا الالتباس في التوضعات الأخرى لالتهاب الجلد الدهني خاصة على مستوى الفروة. كما أن الآفات في التهاب الجلد الدهني عادة ما تكون حلقية وسفية بحدود غير واضحة وذات سير مزمن إلى حد ما.
- *سعفة الجسد* ***Tinea corporis***:[5,144] يمكن أن تحاكي النخالية الوردية سريرياً خاصة عندما تتظاهر النخالية الوردية فقط بشكل بقعة طليعة، أو عندما تتوضع في المنطقة الإربية، لكن قد نستطيع سريرياً التمييز بينهما بتوضع الوسوف في محيط اللويحة في سعفة الجسد، بينما تتوضع الوسوف إلى الداخل من محيط الآفات في النخالية الوردية. بالرغم من ذلك غالباً مايتطلب الأمر إجراء التحري المجهري للفطور لنفي الإصابة الفطرية.
- *الإكزيما المدنرة* ***Nummular eczema***:[3,5] تمثل التشخيص التفريقي الأكثر صعوبة خاصة مع النخالية الوردية الحويصلية أو الحاكة، لكن بشكل عام تعتبر التوضعات المفضلة للإكزيما المدنرة –على مستوى الظنبوب وظهر اليدين– مناطق نادرة للإصابة في سياق النخالية الوردية. من حيث الشكل عادة ما تكون آفات الإكزيما المدنرة مدورة وليست بيضوية ولا توجد وسوف طويقية للآفات، وتكون الحويصلات والحطاطات الدقيقة أكثر وضوحاً في الإكزيما المدنرة منها في النخالية الوردية.
- *الصداف النقطي* ***Guttate psoriasis***:[5,144] يمكن أن يدخل في التشخيص التفريقي للنخالية الوردية عندما تكون آفاته قليلة، وعندما يتبع توزعها خطوط التشطر، وحين يأخذ المرض سيراً مزمناً، كما أن كليهما يمكن أن يسبق بالتهاب حلق. غير أن آفات الصداف النقطي تكون حطاطية

وأصغر حجماً، واضحة الحدود وحمراء اللون، كما أن الوسوف فيه بيضاء ثخينة وليست ناعمة. عند الالتباس يفيد الفحص النسيجي في وضع التشخيص الصحيح.

- *النخالية الحزازانية المزمنة* *Pityriasis lichenoides chronica*:[3,5,144] يمكن أن تتظاهر بآفاتٍ منتشرةٍ على الجذع تأخذ في توزعها نموذج شجرة الميلاد، لكن الآفات أصغر حجماً والوسوف أكثر ثخانة من تلك المشاهدة في آفات النخالية الوردية، إضافة لعدم وجود بقعة الطليعة. تكون الحطاطات المشاهدة في سياق النخالية الحزازانية المزمنة في مراحل مختلفة من التطور تبدي واحدة منها أو أكثر مركزاً قاتم اللون مقارنةً بمحيط الآفة، وكقاعدة سنجد توضعاً لآفاتٍ نموذجيةٍ على الأطراف، كما يأخذ المرض سيراً أكثر إزماناً مع قصة نكس. قد يكون التشخيص التفريقي صعباً في الأشكال اللانموذجية من النخالية الوردية مما يتطلب إجراء الفحص النسيجي لوضع التشخيص الصحيح.
- *النخالية المبرقشة* *Pityriasis versicolor*:[144] يمكن أن يحدث خلط بينهما لتشابه اسميهما. آفات النخالية المبرقشة ذات لون بني مصفر شاحب أو أبيض ضارب للصفرة تميل للاندماج فيما بينها بتوزع غير متناظر، في حين تكون آفات النخالية الوردية بلون زهري بيضوية الشكل تتبع ظهور بقعة الطليعة. يعتبر الجذع المكان المفضل للإصابة في كلتا الحالتين، لكن النخالية المبرقشة بطيئة مخاتلة في تطورها وليست ذات سير حاد كما في النخالية الوردية. يمكن أن نجد الخمائر والمشيجة الفطرية الكاذبة بالفحص المجهري للوسوف المأخوذة من آفات النخالية المبرقشة.
- *الطفوح الشبيهة بالنخالية الوردية المحرضة بالأدوية* *Drug-indused PR-like rashes*:[3,144] قد يساعد وجود قصة تناول دواء في تمييز هذه الطفوح عن النخالية الوردية، إذ قد تكون هذه الطفوح مشابهة سريرياً للنخالية الوردية، لكن غالباً ما نجد أشكالاً لانموذجية مع آفات كبيرة وسيراً مزمناً للطفح، إضافة لترافقه مع مظاهر نسيجية تختلف عن تلك المشاهدة في النخالية الوردية النموذجية إذ نجد Interface dermatitis والحمضات، وقد تتبع بتغيرات شبيهة بتلك المشاهدة في سياق الحزاز المسطح – أو ما يسمى بالتهاب الجلد الحزازاني – تاركة فرط تصبغ واضح تالٍ للالتهاب، ومن ثم حدوث الشفاء عند سحب الدواء المتهم.

مدة المرض Duration:

تشفى كل حالات النخالية الوردية بشكل تام عفوياً، إلا أن المدة الزمنية لسير وشفاء المرض تختلف من حالة لأخرى. من المتعارف عليه أن المعدل الوسطي لاستمرار طفح النخالية الوردية (45) يوماً تقريباً أو ما بين (4) إلى (8) أسابيع [3,16]، لكن سجل شفاء المرض خلال أسبوعين وفي حالات أخرى استمرت فيها آفات النخالية الوردية لمدة(5) أشهر [145].

النكس Relapse:

نكس النخالية الوردية نادر لكنه محتمل، وهذا قد يقترح حدوث مناعة طويلة الأمد بعد الهجمة البدئية للمرض. بلغت نسبة نكس النخالية الوردية حوالي (2.8%) لدى المرضى في دراسة لـ **Bjoenberg** و **Hellgren** [6]، وفي دراسة أخرى كان معدل النكس (1.8%) [8]. بينما سجل **Halkier-Sörensen** [147] حالة غير اعتيادية للنكس السنوي لمرض النخالية الوردية على مدى (5) سنوات. في دراسة أخرى [3] تمت فيها متابعة (430) مريضاً مصاباً بالنخالية الوردية حدث النكس لدى (16) مريضاً (3.7%) خلال (18) شهراً. من الضروري الإشارة إلى صعوبة إحصاء معدل النكس الحقيقي لأنه من النادر أن يكون الطبيب الذي وضع التشخيص الأولي للمرض هو نفسه الذي لاحظ النكس.

المضاعفات Complications:

يمكن أن تشفى النخالية الوردية مع فرط تصبغ أو نقص تصبغ تالٍ للالتهاب. يحدث فرط التصبغ بشكل أكثر شيوعاً لدى الأفراد ذوي الجلد الداكن كما هو الحال في باقي الأمراض الجلدية لديهم، ويجب الحذر عند استخدام المعالجة الضوئية والتي يمكن أن تزيد خطر حدوث فرط التصبغ التالي للالتهاب. عدا ذلك فإن المرض لا يترك أية مضاعفات بعد الشفاء[5].

الأمراض المرافقة Association diseases:

هناك ترافق هام للنخالية الوردية مع الربو **Asthma** و الإكزيما **Eczema** [6]، وهذا قد لا يثير الدهشة نظراً للملامح النسيجية السفاجية **Spongiotic features** الخاصة بآفات النخالية الوردية، كما يذكر ما بين 8 - 20 % من مرضى النخالية الوردية قصة حديثة لخمج تنفسي علوي[18]، لكن من غير الواضح فيما إذا كانت الأعراض البادرية هي جزء من الصورة السريرية للخمج التنفسي.

سجل لدى مريضين حدوث فقدان رؤية مفاجئ **Abrupt loss of vision** عقب شفاء نخالية وردية نموذجية كما يحدث في سياق الأمراض المزيلة للميالين **Demyelinating diseases** [3]، ووجد لدى أحد المريضين فيروس الـ**HHV 7** في المصل والبلاسما[147]. وبما أن النخالية الوردية ليست مرضاً قليل الشيوع يمكن اعتبار ترافق النخالية الوردية مع عدد من الأمراض المستبطنة عند هذين المريضين قد حدث صدفة. من ناحية أخرى يوجد ولع خاص لفيروسات الحلأ الإنساني **HHVs** بإصابة الجملة العصبية المركزية، حيث تُحدث العديد من الاضطرابات العصبية، فعلى سبيل المثال يمكن لفيروس الـ **HHV 6** أن ينمو في خلايا عصبية ويترافق مع مضاعفات في الجملة العصبية المركزية، ومن المحتمل بقاؤه في الخلايا العصبية للدماغ لدى جميع البالغين تقريباً. كما وجد فيروس الـ **HHV 6** أيضاً في الخلايا عديدة التغصنات

Oligodendrocytes وفي مصل المرضى المصابين بالتصلب العديد Multiple sclerosis، ولم يتم الكشف عنه في عينات الشاهد[148].

تحدث طفوح شبيهة بالنخالية الوردية PR-like eruptions مرافقة للعديد من التنشؤات المعدية والقصبية [149]، واللمفومات تائية الخلايا T-cell lymphomas [15]، وداء هودجكن Hodgkin disease [109]، إضافة لحالات ازدراع نقي العظم Bone-marrow transplantation [106]. تبدو هذه الطفوح شبيهة بالنخالية الوردية حتى من وجهة نظر تشريحية مرضية وأحياناً يكون مظهرها السريري والنسيجي لانموذجياً[106]. إن ترافق هذه الطفوح مع الأمراض المذكورة سابقاً قد يكون مجرد صدفة محضة أو تعبيراً عن إعادة تفعيل لفيروس كامن نتيجة تبدلات في الحالة المناعية.

المعالجة Treatment:

- النخالية الوردية مرض محدد لذاته يأخذ سيره الطبيعي نحو الشفاء العفوي بشكل عام، لذلك يمكن طمأنة المريض حول سلامة المرض[5]، مع نصائح عامة بعدم تخريش الآفات وتهييجها، والاستحمام بماء فاتر وصابونة مطرية.
- عادة ماتكون الحكة المرافقة للمرض خفيفة أو محتملة، لكن قد تحدث حكة شديدة عند المعالجة الخاطئة من قبل العائلة أو الصيدلاني. يمكن استخدام مضادات الهيستامين الفموية Oral antihistamines والمطريات Emollients لتخفيف الحكة لدى المرضى الذين يعانون منها[15]، كما أن تطبيق الستيروئيدات الموضعية متوسطة الفعالية Mid-potency topical corticosteroides يخفف الحكة ويساعد في السيطرة على المركب الالتهابي للمرض[5,15]، علماً أن هذه التأثيرات وصفت في حالات فردية فقط حيث ذكر حدوث تعمم للطفح وحدوث أحمرية جلدية بعد تطبيق الستيروئيدات الموضعية[150].
- ذكر في الأدب الطبي استخدام الأشعة فوق البنفسجية في علاج النخالية الوردية، حيث وردت تقارير علاجية عديدة خلال الثلاثين سنة الماضية أظهرت أن المعالجة الضوئية بالـ UVB يومياً وبالجرعة الصغرى المولدة للحمامى، يمكن أن تنقص الحكة وتخفف من شدة المرض[151]، لكن هذه المعالجة تحمل خطورة زيادة فرط التصبغ التالي للالتهاب عقب شفاء المرض[5].
- ذكر أيضاً تجربة الستيروئيدات الفموية لدى مرضى لديهم نخالية وردية ذات طفوح شديدة وواسعة، تم إعطاؤها بشوط علاجي مع تخفيض تدريجي لمدة ٢-٣ أسابيع [152]، لكن بالمقابل وجد آخرون أن استخدام الستيروئيدات الفموية في معالجة النخالية الوردية يفاقم الطفح الجلدي[150].

❖ هناك أيضاً تقرير علاجي Case report عن مريض عمره ٥٥ سنة، لديه نخالية وردية حويصلية Vesicular pityriasis rosea مثبتة نسيجياً لم تستجب للمعالجة بالستيروئيدات، لكنها استجابت للمعالجة بالدابسون Dapsone بجرعة ١٠٠ملغ/مرتين يومياً لمدة شهر [90].

❖ تم حديثاً إجراء عمل مشترك[4] لجمع كل الأساليب العلاجية المختلفة التي تم استخدامها في علاج النخالية الوردية وتقييمها. وقد بينت التجربة عدم نجاعة كل من العلاجات التالية:

المطريـــاتEmollients، مضـــادات الهيســـتامين الموضـــعية Topical antihistamines، الســـتيروئيدات الموضـــعية Topical corticosteroids، أشـــعة الشـــمس Sunlight، الأشـــعة فـــوق البنفســـجية الصـــنعيةArtificial ultraviolet therapy، مضـــادات الهيســـتامين الجهازيـــة Systemic antihistamines، الســـتيروئيدات الجهازيـــة Systemic corticosteroids، الأدويـــة الموضـــعية المضـــادة للفيروســـات Local antiviral agents وخلاصة العرقسوس عن طريق الوريد Intravenous glycyrrhizin.

❖ إن اتهام الجراثيم في إمراضية النخالية الوردية دفع الباحثين إلى اختبار فعالية الصادات الحيوية Antibiotics، فقد تم استخدام الإريثرومايسين- الذي يعد العنصر الأكثر أهمية في صف الصادات الحيوية المعروفة باسم الماكروليدات Macrolides- في معالجة مرضى النخالية الوردية.

<u>الإريثرومايسين Erythromycin</u> [153]:

✓ <u>آلية التأثير</u>: تعمل مجموعة صادات الماكروليدات عبر نهي اصطناع البروتين في الخلايا الجرثومية من خلال الارتباط العكوس مع تحت الوحدة الريبوزومية 50 S .

✓ <u>طيف التأثير</u>: تملك الماكروليدات فعالية جيدة تجاه العديد من العوامل الممرضة الجرثومية إيجابية الغرام لكن بدرجات مختلفة، إذ أن مقاومة العقديات للماكروليدات شائعة إلى حد ما، أما العنقوديات المذهبة فهي ذات حساسية مختلفة تجاه الإريثرومايسين، ويؤثر الإريثرومايسين أيضاً على البوريليا والكلاميديا واللولبيات والمتفطرات غير السلية.

✓ <u>الحركية الدوائية</u>:

- تتراكم الماكروليدات داخل خلايا الكريات البيض ذات النوى عديدة الأشكال وفي البالعات والتي تلعب دوراً في حماية الجسم ضد العوامل الممرضة داخل الخلايا.
- يمتص الإريثرومايسين الأساسي (القاعدي) Erythromycin base في الأمعاء الدقيقة، وتتعطل فعاليته بحموضة المعدة، لذلك يتوفر صيدلانياً بشكل أقراص مغلفة أو بشكل كبسولات (تناول الطعام يخفض PH المعدة لذلك أخذ الدواء مع الطعام قد يؤخر الامتصاص).

- تعتبر استيرات الإريثرومايسين Erythromycin esters أقل تأثراً بحموضة المعدة مقارنة بالإريثرومايسين الأساسي.
- تركيز الدواء في النسج يفوق مستوياته في المصل (وهذا ينطبق على كل عائلة الماكروليدات).
- ينطرح الإريثرومايسين مع حليب الأم بتركيز يقارب 50% من مستوياته في مصل الأم.
- يعبر الإريثرومايسين المشيمة عند الحامل، ويصنف ضمن المجموعة B في الحمل.
- لا يتطلب مرضى القصور الكلوي تعديل الجرعة لأن الدواء يخضع أولاً للاستقلاب الكبدي.
- يتداخل الإريثرومايسين مع نظام السيتوكروم P450 (CYP system) والذي يؤدي إلى إحداث تداخلات دوائية محتملة، إذ يثبط الإريثرومايسين CYP 3A4 و CYP 1A2 .

✓ <u>التداخلات الدوائية :</u>

- إن تثبيط CYP 3A4 يزيد المستويات المصلية (وبالتالي زيادة السمية الدوائية) للأدوية التالية: الوارفارين، الكاربامازبين، البوسبيردون، البنزوديازبينات، الستيروئيدات (ميثيل بردنيزولون)، مانعات الحمل الفموية، السيكلوسبورين، التاكروليموس والديزوبيراميد.
- تثبيط CYP 1A2 يزيد المستويات المصلية (وبالتالي زيادة السمية الدوائية) لكل من التيوفيللين والأوميبرازول.
- يتداخل الإريثرومايسين مع الديجوكسين مما يسبب ارتفاعاً في مستويات الديجوكسين (بسبب تغير استقلاب الدواء بالفلورا المعوية).

✓ <u>الآثار الجانبية :</u>

يعد الإريثرومايسين من أكثر الصادات المستخدمة أماناً، وأكثر الآثار الجانبية المترافقة معه هي اضطرابات هضمية معتمدة على الجرعة: غثيان، إقياء إسهال، انزعاج شرسوفي ونادراً التهاب كولون غشائي كاذب Pseudomembranous colitis ناجم عن نمو زائد للمطثيات Clostridium difficile بعد استخدام الإريثرومايسين الفموي .

- سجلت إحدى الدراسات[18] فائدة للمعالجة بالإريثرومايسين فموياً لدى مرضى النخالية الوردية في تقصير مدة سير الطفح وتخفيف الحكة، تم فيها إعطاء الإريثرومايسين بجرعة 250 ملغ /4 مرات باليوم للبالغين، أو 40-25 ملغ /كغ باليوم مقسمة على 4 جرعات عند الأطفال لمدة أسبوعين. حصل شفاء كامل بعد أسبوعين لدى غالبية المرضى، وتم تسجيل أفضل النتائج لدى المرضى الذين بدأت معالجتهم خلال الأسبوعين الأوليين من ظهور الطفح، لكن لم تؤكد التجربة السريرية هذه النتائج الأولية، إضافة لوجود دراسة أكثر حداثة[154] مضبوطة بدواء غفل تظهر عدم جدوى

الإريثرومايسين في معالجة النخالية الوردية، كما أنه يسبب اضطرابات معوية لدى (12%) من المرضى.

- ❖ بعد إجراء العديد من الدراسات حول دور فيروسات الحلأ الإنساني HHV 6 و HHV 7 في إمراضية النخالية الوردية[55,58,59]، جرت محاولات عديدة لاستخدام الأدوية المضادة للفيروسات Antiviral Drugs في علاج مرضى النخالية الوردية[155,156].

- ▪ تضم الأدوية المضادة للفيروسات المستخدمة لمعالجة الأخماج المسببة بفيروسات الحلأ الإنساني (HHVs):[157]:

أسيكلوفير Acyclovir ، فالاسيكلوفير Valacyclovir، فامسيكلوفير Famciclovir، بينسيكلوفير Penciclovir، تريفلوريدين Trifluridine، غانسيكلوفير Ganciclovir، فالغانسيكلوفير Valganciclovir، فوسكارنيت Foscarnet، سيدوفوفير Cidofovir .

- ▪ إن المضادات الفيروسية التالية: Ganciclovir, Foscarnet, Cidofovir فعالة تجاه الـ HHV 6 في المختبر ولدى الأحياء، لكن استخدام هذه الأدوية يحمل آثاراً جانبية خطيرة مثل: تثبيط النقي، والسمية العصبية، أما الأسيكلوفير فهو فعال تجاه الـ HHV 6 فقط عند استخدامه بجرعات عالية. وقد أظهرت التجارب السريرية أن نسبة حملة فيروس الـ HHV 6 تكون أقل عند المرضى مزدرعي النقي والمعالجين بالأسيكلوفير منها عند المرضى غير المعالجين [158].

- ▪ يعتبر فيروس الـ HHV 7 أقل حساسية بالمختبر لكل من المضادات الفيروسية التالية: Ganciclovir, Penciclovir و Aciclovir مقارنة بتأثيرها على فيروس الـ HHV 6 ، أي أن الأسيكلوفير أقل فعالية تجاه HHV 7. حيث وجد أن فيروس الـ HHV 7 أكثر حساسية لكل من الـ Cidofovir والـ Foscarnet منه للـ Ganciclovir أو Penciclovir أو Aciclovir. وقد تم انتقاء المعالجة بالأسيكلوفير لمرضى النخالية الوردية لأنه معقول الثمن نسبياً وتحمله جيد من قبل المرضى [159].

<u>*الأسيكلوفير Aciclovir*</u> [157]:

- ✓ <u>آلية العمل</u>: هو 9-[(2-هيدروكسي إيتوكسي) متيل] غوانين، أي أنه مضاهي غير حلقي من الديزوكسي غوانوزين(أحد نيكلوتيدات الـ DNA)، الجزء الفعال من الأسيكلوفير ذو الفعل المضاد للفيروس هو ثلاثي فوسفات الأسيكلوفير. تحدث عملية الفسفرة البدئية للأسيكلوفير إلى أحادي فوسفات الأسيكلوفير بواسطة أنزيمات التيمدين كيناز التابعة للفيروس وليس بواسطة أنزيمات الكيناز الخلوية، مما يتيح للدواء بالتركز داخل الخلايا المخموجة بالفيروس ويمنحه انتقائية عالية في آلية عمله. يعمل ثلاثي فوسفات الأسيكلوفير كمثبط فعال لأنزيم بوليميراز الـ DNA الموجود في فيروسات معينة من مجموعة فيروسات الحلأ Herpesvirus، في حين يكون ذا تأثير ضعيف نسبياً على أنزيم بوليميراز الـ DNA للخلية المضيفة، كما يندخل ثلاثي فوسفات الأسيكلوفير في سلسلة

الـ DNA الفيروسية أثناء اصطناعها مما يوقف عملية النسخ (أي أنه يعمل كـ Terminator لافتقاره إلى مجموعة الهيدروكسيل 3').

✓ الحركية الدوائية:

- يتوفر الأسيكلوفير بأشكال صيدلانية متعددة تتيح إعطاءه فموياً، وريدياً وموضعياً.
- يكون التوافر الحيوي للأسيكلوفير منخفضاً عند إعطائه فموياً (حوالي 15%-30).
- يتم التخلص من الدواء بشكل كامل تقريباً بالطريق الكلوي، ويطرح الجزء الأكبر منه (85%) بشكل غير مستقلب، لذلك من الضروري تخفيض الجرعة للمرضى الذين لديهم التصفية الكلوية أقل من 50 مل/د .
- يتوزع الأسيكلوفير بشكل جيد في سوائل الجسم بما فيها السائل الدماغي الشوكي والصفراء والمفرزات المهبلية.
- يصنف الأسيكلوفير في المجموعة B في الحمل.

✓ الآثار الجانبية والتحذيرات: الأسيكلوفير دواء آمن، تحمله جيد بشكل عام. لكن لابد من ذكر التحذيرات التالية عند إعطائه:

١. السمية الكلوية (نسبة حدوثها 5%): تترافق مع إعطاء الأسيكلوفير بجرعات عالية عن طريق الفم، أو عند الإعطاء الوريدي السريع أو في حال وجود نقص إماهة لدى المريض. ويجب ألا نغفل ضرورة تعديل الجرعة حسب تصفية الكرياتين عند مستوى أقل من 50 مل/ د. وتتضمن التأثيرات الجانبية الكلوية:
   - التبلور في الأنابيب الكلوية مما يؤدي إلى اعتلال كلية انسدادي Obstructive nephropathy .
   - التهاب كلية خلالي Interstitial nephritis .

٢. السمية العصبية(نسبة حدوثها 1%): وصفت السمية العصبية مع مستويات عالية من الدواء في المصل لدى مرضى لديهم مرض مستبطن في الجملة العصبية المركزية. وتتضمن: خمول، تخليط ونوبات صرع .

٣. تأثيرات جانبية نادرة:
   - التهاب وريد Phlebitis عند إعطاء الدواء وريدياً.
   - أكزيما تماس عند التطبيق الموضعي أو حدوث طفح دوائي ثابت.
   - ارتفاع قيم خمائر الكبد.
   - قلة عدلات Neutropenia.

▪ بعد ملاحظات سريرية عديدة لتحديد الجرعة المناسبة من الأسيكلوفير، اعتمدت دراسة مضبوطة بدواء غفل[156] جرعة من الأسيكلوفير مقدارها 800 ملغ 5 مرات يومياً لمدة أسبوع، مع المتابعة

السريرية الأسبوعية للمرضى حتى الشفاء، تبين أن المعالجة قد سرعت شفاء الآفات، حيث حصل المرضى المعالجين على شفاء أسرع من المرضى الذين عولجوا بالدواء الغفل Placebo لمدة أسبوع، وتحديداً حصل (79%) من أصل (42) مريضاً على شفاء كامل من المرض خلال أسبوعين من بدء العلاج بالأسيكلوفير، بينما حقق (4) مرضى فقط من أصل (45) مريضاً عولجوا بالدواء الغفل شفاء كاملاً لمرضهم خلال أسبوعين من بدء العلاج.

- ورد تقرير علاجي حول مريض ظهرت لديه آفات النخالية الوردية بعد المعالجة الضوئية بالحزمة الضيقة من UVB، وتمت معالجته بالأسيكلوفير (400 ملغ / كل 4 ساعات / لمدة 5 أيام)، تراجعت آفاته بشكل كامل تقريباً خلال 6 أيام [160].
- يجب أن يؤخذ الأسيكلوفير بعين الاعتبار في معالجة مرضى النخالية الوردية الذين يراجعون في الأيام الأولى من ظهور الطفح ولديهم أعراض شبيهة بالإنفلونزا و/أو اندفاعات جلدية واسعة الانتشار [5].
- يمكن أن يفيد الإعطاء الباكر لجرعات عالية من الأسيكلوفير لدى الحوامل المصابات بالنخالية الوردية لتلافي خطر حمل هاجر Miscerriage أو ولادة باكرة Premature births، خاصة عندما تتطور النخالية الوردية خلال الأسابيع الأولى من الحمل، وعندما تأخذ الآفات امتداداً غير معتاد وسيراً مطولاً أوعندما توجد أعراض جهازية [86].

❖ حتى الآن لا توجد معالجة موصى بها لمعالجة مرضى النخالية الوردية على أرضية الطب الحديث الموثق بالأدلة Evidence-based medicine [3].

الوقاية Prevention:

لا يوجد حتى الآن معطيات حول الوقاية من الإصابة بالنخالية الوردية.

القسم العملي

هدف البحث وأهميته:

- تقييم فعالية الإريثرومايسين الفموي في علاج مرضى النخالية الوردية.
- تقييم مدى فعالية الأسيكلوفير عن طريق الفم في تسريع شفاء مرضى النخالية الوردية.

➢ المقارنة بين فعالية كل من الإريثرومايسين والأسيكلوفير في علاج مرضى النخالية الوردية.

تأتي هذه الدراسة المقارنة في مجال معالجة النخالية الوردية استجابة للعدد المتزايد من الدراسات التي تبحث عن الأسباب المحتملة لمرض النخالية الوردية، وتكمن أهميتها العلمية في البحث عن طريقة علاجية للنخالية الوردية تمنح المريض فرصة تسريع شفاء المرض، وتمنع إعادة تفعيل العامل المسبب المحتمل التي تؤدي للنكس وتحد من انتشار المرض. بالإضافة لذلك فإنه إذا تم إثبات خطر الإجهاض لدى الحامل المصابة بالنخالية الوردية – كما تشير الأبحاث الحديثة[86]- قد تغدو معالجة الحامل ذات أهمية، بالرغم من أنه قد يكون من الصعب إدخال مثل هذه المعالجة النوعية كون الأبحاث ما تزال في بدايتها.

طريقة البحث ومواده:

شملت عينة البحث (82) مريضاً لديهم نخالية وردية من مراجعي العيادة الجلدية في مشفى الأسد الجامعي باللاذقية بين شهر أيلول لعام 2008 وشهر أيلول لعام 2009.

١- تم وضع تشخيص النخالية الوردية سريرياً، حيث تضمنت عينة البحث المرضى الذين لديهم اثنان على الأقل من الأدلة التالية:

- بقعة الطليعة.
- التوزع النموذجي للآفات الثانوية.
- المظهر النموذجي للطفح.

استبعد المرضى المعالجون بأدوية فموية، أو الذين لديهم أمراض جهازية، والمرضى الذين لديهم آفات جلدية مرافقة مثل الآفات الفطرية، والإكزيمية، والصداف لتأثيرها على التقييم السريري لشفاء الآفات. (لم يتم استخدام التشريح المرضي للتشخيص لأنه نادراً ما يخدم تشخيص النخالية الوردية، إضافة إلى أن عينة الدراسة تضمنت فقط الأشكال السريرية النموذجية للمرض).

٢- تم أخذ قصة مرضية مفصلة عن بدء الطفح والأعراض الجهازية المرافقة، كما تم إجراء فحص سريري كامل للجلد لكل مريض.

٣- تم إجراء تحاليل مخبرية لكل مريض تضمنت:

تعداد عام وصيغة (WBC)، خضاب الدم (HB)، بولة، كرياتينين، خمائر الكبد(AST,ALT)، سرعة التثفل (ESR)، البروتين التفاعلي C (CRP)، أضداد الستربتوليزينO (ASO)، تحري العامل الاستراليS، قياس مستويات المتممة C3 ,C4، زرع جرثومي من مسحة من الحلق، فحص بول وراسب مع زرع بول عند الضرورة، زرع براز، VDRL لاستبعاد الإصابة بالإفرنجي، كما تم إجراء الفحص المجهري للوسوف من سطح الآفة الجلدية لاستبعاد الإصابة بالفطور الجلدية أو النخالية المبرقشة. لم يتم الاعتماد على الفحوص المصلية التي تقيس الحمل الفيروسي لفيروسات الـ HHV 6 والـ HHV 7 لمراقبة فعالية

المعالجة بالأسيكلوفير بسبب الانتشار الواسع لهذه الفيروسات بين عموم السكان وصعوبة إجرائها في مشافينا بشكل عام، وبالتالي فإن المراقبة السريرية ضرورية لتقييم المرضى المعالجين.

٤- تم توزيع المرضى على ثلاث مجموعات:

- المجموعة الأولى: مجموعة الشاهد التي لم تتلق أي علاج وضمت (29) مريضاً.

- المجموعة الثانية: مجموعة المرضى المعالجين بالإريثرومايسين فموياً بجرعة 1غ يومياً مقسمة إلى 4 جرعات لمدة أسبوعين عند البالغين (25-40 ملغ /كغ يومياً مقسمة إلى 4 جرعات عند الأطفال)، ضمت هذه المجموعة (26) مريضاً.

- المجموعة الثالثة: المجموعة المعالجة بالأسيكلوفير فموياً بجرعة 800 ملغ / 5 مرات باليوم لمدة 7 أيام، وضمت (27) مريضاً.

تم توصية جميع المرضى باستخدام صابونة مطرية للحمام مع التوصيات العامة لمنع تخريش الآفات وتهيجها، وتم وصف مضادات الهيستامين فموياً للمرضى الذين عانوا من حكة.

٥- تم تقييم جميع المرضى سريرياً بعد 7 أيام وأسبوعياً حتى الشفاء (علماً أن جميع المرضى الذين تم قبولهم في دراستنا كانوا قد راجعوا العيادة الجلدية خلال الأسبوع الأول من ظهور الطفح).

- اعتبرت الآفات الجلدية متراجعة regressed أو شافية cured عندما خفت الحمامى أو اختفت في كل الآفات تاركة مكانها توسفاً أو تصبغاً.
- متراجعة جزئياًpartially regressedعندما تلاشت أو خفت الحمامى في50%من الآفات أو أكثر
- غير متغيرة unchanged عندما تلاشت أو خفت الحمامى في أقل من 50% من الآفات.

كما تم تسجيل ظهور آفات جديدة (أكثر من 5) لدى جميع المرضى في اليوم 7 و 14 اعتباراً من المراجعة الأولى للعيادة الجلدية، وتسجيل وجود أعراض جهازية سبقت ظهور الطفح أو رافقته، والوقت الذي استغرقه شفاء الآفات لدى كل مريض.

٦- جمع البيانات وتحليلها إحصائياً.

مواد البحث:

أقراص الأسكلوفير عيار 800 ملغ .

أقراص الإريثرومايسين عيار 250 ملغ .

استمارة مشروع بحث

معالجة مرضى النخالية الوردية بالإريثرومايسين والأسيكلوفير: دراسة مقارنة

اسم المريض: تاريخ مراجعة العيادة الجلدية:

العمر: الجنس: العنوان:

وجود قصة عائلية: القصة الدوائية:

الأعراض الجهازية المرافقة:

تاريخ بدء الاندفاعات:

وجود بقعة الطليعة: توزع ونموذج الآفات:

حدوث الحكة: (خفيفة، متوسطة، شديدة)

طريقة العلاج: الآثار الجانبية المسجلة للدواء:

نتائج التحاليل المخبرية:

WBC	Hb	بولة	كرياتينين	خمائر الكبد	ESR	CRP	ASO	العامل S	C3	C4	زروعات إيجابية	VDRL

المتابعة:

تاريخ المعاينة	عدد الآفات الجديدة	عدم تغير الآفات	تراجع جزئي	شفاء تام
بعد أسبوع من بدء العلاج				
بعد أسبوعين من بدء العلاج				
بعد ٣ أسابيع من بدء العلاج				
بعد ٤ أسابيع من بدء العلاج				
بعد ٥ أسابيع من بدء العلاج				
بعد ٦ أسابيع من بدء العلاج				
بعد ٧ أسابيع من بدء العلاج				
بعد ٨ أسابيع من بدء العلاج				
بعد ٩ أسابيع من بدء العلاج				
بعد ١٠ أسابيع من بدء العلاج				
بعد ١١ أسبوع من بدء العلاج				
بعد ١٢ أسبوع من بدء العلاج				

تسجيل حدوث نكس جديد للمريض خلال فترة الدراسة:

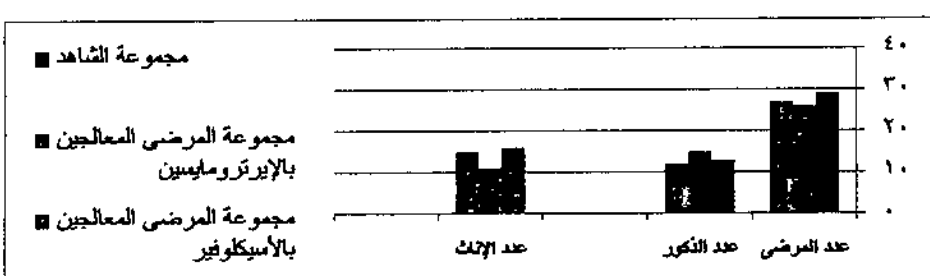
النتائج والمناقشة:

الجدول رقم (1) مقارنة بين مجموعات المرضى الثلاث حسب الجنس والعمر ووجود أعراض جهازية:

	مجموعة الشاهد	مجموعة المرضى المعالجين بالإريثرومايسين	مجموعة المرضى المعالجين بالأسيكلوفير	المجموع
عدد المرضى	29	26	27	82
عدد الذكور	13	15	12	40 (48.8%)
عدد الإناث	16	11	15	42 (51.2%)
متوسط العمر بالسنوات	20.24	21.61	25.1	22.32
عدد المرضى الذين شكوا من وجود أعراض جهازية	14	17	15	46 (56.1%)

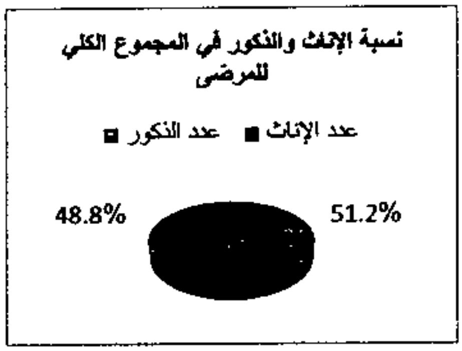
التعليق والدراسة الإحصائية على الجدول رقم (1):

بلغ عدد الذكور في مجموعة الشاهد (13) وعدد الإناث (16)، في حين بلغ عدد الذكور والإناث في المجموعة المعالجة بالإريثرومايسين (15) و (11) على التوالي، أما في المجموعة المعالجة بالأسيكلوفير فكان (12) و (15) على التوالي. بلغ متوسط العمر في مجموعة الشاهد (20.24)، وفي المجموعة المعالجة بالإريثرومايسين (21.61)، بينما بلغ (25.1) المجموعة المعالجة بالأسيكلوفير. وبتطبيق اختبار الاستقلالية لــ كاي مربع حول استقلالية توزع الذكور والإناث بين المجموعات الثلاث عند القيمة الجدولية (1.42) المستخرجة من جدول توزيع كاي مربع، لم نجد فروقات ذات أهمية إحصائية بالنسبة للجنس بين المجموعات الثلاث. كذلك لم توجد فروقات ذات أهمية إحصائية بالنسبة للعمر بين المجموعات الثلاث وذلك عند قيمة جدولية (0.56).



المخطط البياني رقم (1) يظهر عدد الإناث والذكور في المجموعات الثلاث

❖ بلغ عدد الإناث في دراستنا (42) أي بنسبة(51.2%)، في حين بلغ مجموع الذكور (40) أي بنسبة (%48.8).



المخطط البياني رقم (2) يظهر نسبة الإناث والذكور في المجموع الكلي للمرضى

❖ بلغ متوسط العمر في مرضى المجموعات الثلاث (22.32) سنة، ولدى توزيع أعمار المرضى في فئات تكرارية حصلنا على التوزيع التكراري التالي كما هو موضح في الجدول رقم (2):

الجدول رقم (2): توزيع المرضى حسب الفئات العمرية

الفئات العمرية	عدد المرضى	النسبة المئوية لعدد المرضى
1-10سنة	14مريضاً	17.1%
11-20 سنة	22مريضاً	26.8%
21-30سنة	30مريضاً	36.6%
31-40سنة	13مريضاً	15.8%
>40سنة	3مرضى	3.7%

من الجدول السابق كانت الفئة العمرية الأكثر تكراراً هي الفئة مابين 21-30 سنة(36.6%)، تليها الفئة العمرية مابين 11-20 سنة(26.8%).

❖ وجدت الأعراض الجهازية لدى(46) مريضاً من المجموعات الثلاث أي بنسبة (56.1%)، توزعت على الشكل التالي: (14) مريضاً من مجموعة الشاهد، (17) مريضاً من المجموعة المعالجة بالإريثرومايسين، (15) مريضاً من المجموعة المعالجة بالأسيكلوفير، وكانت الأعراض التي تم ذكرها من قبل هؤلاء المرضى هي: تعب، صداع، ألم في الحلق، أرق، غثيان و فقدان شهية.

❖ وجدت بقعة الطليعة لدى (68) مريضاً من مرضى الدراسة أي بنسبة (82.9%).

❖ لم يسجل حدوث قصة عائلية للإصابة بالنخالية الوردية لدى أي من المرضى المقبولين بالدراسة.

❖ وجدت الحكة لدى (71) مريضاً أي بنسبة (86.6%)، منهم (16) مريضاً لديهم حكة شديدة (19.5%)، بينما وصفت الحكة بأنها متوسطة إلى خفيفة لدى (55) مريضاً (67.1%)، في حين تم نفي وجود الحكة لدى (11) مريضاً أثناء أخذ القصة المرضية (13.4%).

❖ لم تعط نتائج الفحوصات المخبرية فروقات ذات أهمية إحصائية بين المرضى في المجموعات الثلاث، وكانت طبيعية في معظمها حيث لم تشكل أية فروقات ذات أهمية إحصائية مقارنة مع القيم المخبرية الطبيعية.

❖ حدث عدم تحمل هضمي لدى مريضين من المجموعة المعالجة بالإريثرومايسين، ولم يشك أي مريض من المجموعة المعالجة بالأسيكلوفير من حدوث آثار جانبية للدواء.

❖ كان توزع مرضى النخالية الوردية حسب أشهر السنة كما هو مبين في الجدول رقم (3):

الجدول رقم (3): توزيع المرضى حسب أشهر السنة

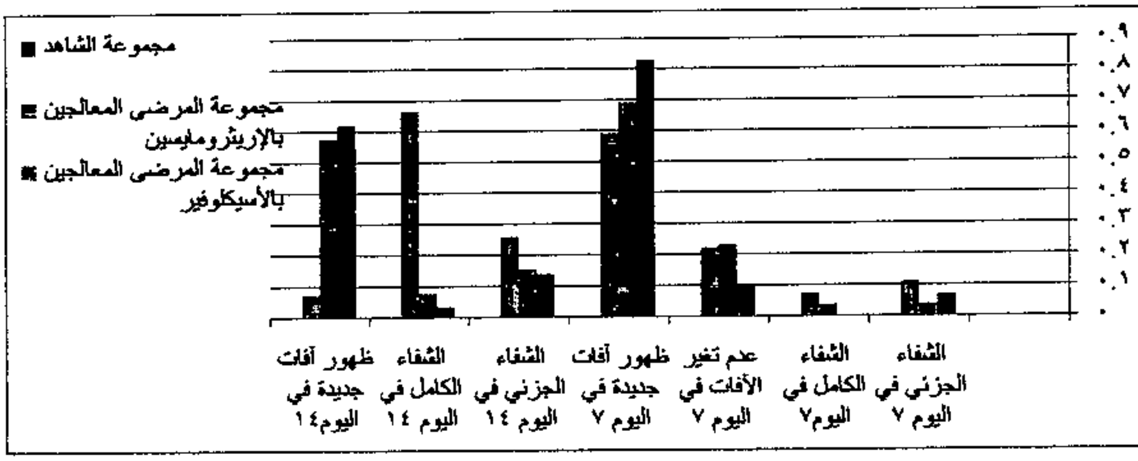
أشهر السنة	عدد المرضى المراجعين
أيلول	9 مرضى
تشرين الأول	8 مرضى
تشرين الثاني	9 مرضى
كانون الأول	9 مرضى
كانون الثاني	11 مريضاً
شباط	10 مرضى
آذار	8 مرضى
نيسان	9 مرضى
أيار	2 (مريضان)
حزيران	3 مرضى
تموز	2 (مريضان)
آب	2 (مريضان)

حيث نلاحظ أن إصابات النخالية الوردية توزعت على مدار السنة لكن مع ذروة حدوث خلال الأشهر الباردة نسبياً.

الجدول رقم (4) يوضح التقييم السريري للمرضى في المجموعات الثلاث:

مجموعات المرضى	مجموعة الشاهد	مجموعة المرضى المعالجين	مجموعة المرضى المعالجين

التقييم السريري	N =29 (%)	بالإريثرومايسين N=26 (%)	بالأسيكلوفير N =27 (%)
الشفاء الجزئي في اليوم 7	2 (6.9)	1 (3.8)	3 (11.1)
الشفاء الكامل في اليوم 7	0 (0)	1 (3.8)	2 (7.4)
عدم تغير الأفات في اليوم 7	3 (10.3)	6 (23.1)	6 (22.2)
ظهور آفات جديدة في اليوم 7	24 (82.8)	18 (69.2)	16 (59.3)
الشفاء الجزئي في اليوم 14	4 (13.8)	4 (15.4)	7 (25.9)
الشفاء الكامل في اليوم 14	1 (3.4)	2 (7.7)	18 (66.7)
ظهور آفات جديدة في اليوم 14	18 (62.1)	15 (57.7)	2 (7.4)



المخطط البياني رقم (3) يظهر التقييم السريري للمرضى في المجوعات الثلاث

التعليق والدراسة الإحصائية على الجدول رقم (4):

يتمثل محور التحليل الإحصائي بالاختبارات الإحصائية الخاصة باختبار الفرق بين نسبتي مجتمعين، حيث تم اختبار الفرضين الإحصائيين التاليين عند مستوى دلالة $\alpha= 5\%$ لتحديد طبيعة الاختلافات بين مجموعتي الدراسة عند القيمة الجدولية المقابلة للاحتمال $(1- \alpha/2)$ والمستخرجة من جدول التوزيع الطبيعي المعياري، وهي القيمة (1.96):

فرض العدم : R1 = R2 : H0 (لا توجد فروقات جوهرية بين المجموعتين)

الفرض البديل : R1 = R2 : H1 (أي توجد فروقات إحصائية بين مجموعتي الدراسة)

وباستخدام التوزيع الطبيعي المعياري Z نوجد القيمة المحسوبة. ٧٣١٩٤١

أولاً : التحليل الإحصائي لمجموعتي المرضى: مجموعة الشاهد ومجموعة المرضى المعالجين بالإريثرومايسين.

حصل (4) مرضى من المجموعة المعالجة بالإريثرومايسين (15.4%) على شفاء جزئي للآفات في نهاية فترة المعالجة، أي في اليوم 14 مقابل (4) مرضى من مجموعة الشاهد (13.8 %) حصلوا على شفاء جزئي، بينما حصل مريضان (7.7%) من المجموعة المعالجة بالإريثرومايسين على شفاء كامل في اليوم 14 مقابل مريض واحد من مجموعة الشاهد (3.4%) حصل على شفاء كامل. ظهرت آفات جديدة لدى (15) مريضاً من المجموعة المعالجة بالإريثرومايسين (57.7%)، وذلك في اليوم 14 مقابل (18) مريضاً من مجموعة الشاهد (62.1%)، لكن هذه النتائج لم تشكل فروقات ذات أهمية إحصائية بين المجوعتين من حيث نسبة الشفاء الكامل، ونسبة الشفاء الجزئي، ومعدل ظهور آفات جديدة في اليوم 14 (P> 1.96).

ثانياً : التحليل الإحصائي لمجموعتي المرضى : مجموعة الشاهد ومجموعة المرضى المعالجين بالأسيكلوفير.

- في اليوم 14 : بلغ عدد المرضى الذين حصلوا على شفاء كامل من المجموعة المعالجة بالأسيكلوفير(18) مريضاً (66.7%)، مقابل مريض واحد من مجموعة الشاهد (3.4%)، وتراجعت الآفات بشكل جزئي لدى(7) مرضى من المجموعة المعالجة بالأسيكلوفير(25.9%) مقابل (4) مرضى من مجموعة الشاهد (13.8%)، وهذه النتائج تعبر عن فروقات جوهرية بين المجموعتين من حيث تراجع الآفات الجزئي والكامل في اليوم 14 (P<1.96).
- في اليوم 14 : ظهرت آفات جديدة لدى مريضين فقط من المجموعة المعالجة بالأسيكلوفير(7.4%) مقابل (18) مريضاً من مجموعة الشاهد (62.1%). حققت هذه النتائج فروقات جوهرية بين المجموعتين من حيث انخفاض نسبة ظهور آفات جديدة بعد المعالجة بالأسيكلوفير(P< 1.96).

ثالثاً: مقارنة بين مجموعتي المرضى: مجموعة المرضى المعالجين بالإريثرومايسين، ومجموعة المرضى المعالجين بالأسيكلوفير.

- في اليوم 7 : حصل مريض واحد على شفاء جزئي في المجموعة المعالجة بالإريثرومايسين (3.8%)، مقابل (3) مرضى من المجموعة المعالجة بالأسيكلوفير(11.1%)، وحصل مريض واحد من المجموعة المعالجة بالإريثرومايسين على شفاء كامل (3.8%) في حين حصل مريضان على شفاء كامل في المجموعة المعالجة بالأسيكلوفير (7.4%)، والتحليل الإحصائي

أعطى (P> 1.96) أي لا توجد فروقات جوهرية بين المجموعتين من حيث نسبة الشفاء الكامل والجزئي في اليوم السابع.

- في اليوم 14 : حصل مريضان من المجموعة المعالجة بالإريثرومايسين على شفاء كامل (7.7%)، مقابل (18) مريضاً من المجموعة المعالجة بالأسيكلوفير (66.7%)، في حين حصل (4) مرضى من المجموعة المعالجة بالإريثرومايسين (15.4%) على شفاء جزئي مقابل (7) مرضى من المجموعة المعالجة بالأسيكلوفير (25.9%). وهنا وجدنا فروقات جوهرية في نسبة الشفاء الكامل بين المجموعتين (P< 1.96).

- ظهرت آفات جديدة لدى (18) مريضاً من المجموعة المعالجة بالإريثرومايسين (69.2%) وذلك في اليوم السابع من المعالجة، مقابل (16) مريضاً من المجموعة المعالجة بالأسيكلوفير(59.3%). ظهر لدى (15) مريضاً من المجموعة المعالجة بالإريثرومايسين (57.7%) آفات جديدة في اليوم 14 مقابل مريضين من المجموعة المعالجة بالأسيكلوفير(7.4%). (P< 1.96)، أي توجد فروقات إحصائية في نسبة ظهور آفات جديدة في اليوم 14 بين مجموعتي المرضى المعالجين.

- فيما يتعلق بمراقبة تطور الأعراض الجهازية فكانت النتائج على الشكل التالي: **في اليوم 7** تراجعت الأعراض الجهازية لدى (5) مرضى، وبقيت دون تغير لدى (9) مرضى من مجموعة الشاهد أي بنسبة شفاء (35.7%)، بينما تراجعت لدى (7) مرضى من المجموعة المعالجة بالإريثرومايسين أي بنسبة شفاء (41.2%)، في حين بقيت الأعراض الجهازية لدى مريض واحد من المجموعة المعالجة بالأسيكلوفير أي بنسبة شفاء (93.3%). تشكل هذه النتائج فروقات ذات أهمية إحصائية فيما يخص تراجع الأعراض الجهازية في اليوم 7 لدى المرضى المعالجين بالأسيكلوفير (p<1.96)، أما **في اليوم 14** من المراقبة السريرية فتراجعت الأعراض الجهازية لدى غالبية المرضى حيث لم يبد المرضى المعالجون بالأسيكلوفير أو الإريثرومايسين أية شكوى جهازية، وبقيت لدى مريض واحد من مجموعة الشاهد . لكن لم تشكل هذه النتائج فروقات ذات أهمية إحصائية بالنسبة لتراجع الأعراض الجهازية في اليوم 14 بين المرضى في المجموعات الثلاث.

- شفيت الآفات خلال فترة وسطية مقدارها (33.3) يوماً في مجموعة الشاهد، و (30.6) يوماً في المجموعة المعالجة بالإريثرومايسين مقابل (18.4) يوماً في المجموعة المعالجة بالأسيكلوفير. وهنا توجد فروقات إحصائية في فترة شفاء المرض في المجموعة المعالجة بالأسيكلوفير مقارنة بالمجموعتين الأخريتين (P< 1.96).

- لم يسجل حدوث نكس لدى أي من المرضى المقبولين في الدراسة خلال فترة إجراء البحث.

دراسات مقارنة:

- بمقارنة دراستنا مع دراسة أمريكية تناولت البحث عن فعالية الإريثرومايسين في علاج النخالية الوردية [18] التي شملت (90) مريضاً تم توزيعهم عشوائياً وبالتساوي إلى مجموعتين: المجموعة الأولى: هي مجموعة المرضى المعالجين بالإريثرومايسين، والمجموعة الثانية: هي مجموعة الدواء الغفل. أشارت الدراسة إلى الدور الجرثومي في إمراضية النخالية الوردية حيث وجد ارتفاع عيار أضداد الستربتوليزين O (ASO) لدى (34) مريضاً من مجموع المرضى (37.77%)، وتم كشف العنقويات المذهبة من مسحة الحلق لدى (3) مرضى من المجموعة المعالجة بالإريثرومايسين أي بنسبة (6.66%)، وكشف النيسيريا النزلية لدى مريض واحد في نفس المجموعة (2.22%)، ولم تسجل زروعات إيجابية لدى المرضى في مجموعة الدواء الغفل. سجلت الدراسة أعراض خمج تنفسي علوي لدى (68.8%) من مجموع المرضى. حدث الشفاء الكامل لدى (33) مريضاً من المجموعة المعالجة بالإريثرومايسين (250 ملغ / 4 مرات يومياً لمدة أسبوعين) أي بنسبة شفاء (73.33%)، وبالتالي أظهرت الدراسة فعالية الإريثرومايسين في علاج مرضى النخالية الوردية. لم تبين هذه الدراسة المدة التي انقضت على ظهور الطفح قبل بدء المعالجة، وبالتالي من المحتمل أن يكون هذا الشفاء عفوياً لدى عدد من المرضى.

في دراستنا لم نلحظ ارتفاعاً في عيار أضداد الـ ASO لدى نسبة هامة من المرضى، حيث سجلنا ارتفاع عيار الـ ASO فقط لدى (3) مرضى من مجموع مرضى الدراسة أي بنسبة (3.65%)، ولم نسجل نتائج إيجابية للزروعات الجرثومية من مسحة من الحلق لدى أي من المرضى المقبولين في الدراسة، كما أننا لم نجد في دراستنا فروقات جوهرية ذات أهمية إحصائية من حيث نسبة شفاء الآفات بين مجموعة الشاهد والمجموعة المعالجة بالإريثرومايسين.

- أظهرت نتائج دراسة قام بها Rasi وزملاؤه عام 2008 عدم فعالية الإريثرومايسين في معالجة مرضى النخالية الوردية[154].

- شملت دراسة أمريكية أخرى أجراها Dargo وزملاؤه عام 2006 [156] لتقييم فعالية الأسيكلوفير في علاج مرضى النخالية الوردية (87) مريضاً تم توزيعهم على مجموعتين: شملت المجموعة الأولى (42) مريضاً عولجوا بالأسيكلوفير فموياً (800 ملغ/ 5 مرات يومياً لمدة أسبوع)، وشملت المجموعة الثانية (45) مريضاً عولجوا بدواء غفل (الدراسة ليست عشوائية وليست مزدوجة التعمية). **في اليوم 7** بعد المعالجة: تراجعت الآفات بشكل كامل عند (28.6%) من المرضى في المجموعة المعالجة بالأسيكلوفير مقابل (4.5%) في مجموعة المرضى المعالجين بالدواء الغفل. **في اليوم 14** بعد المعالجة: حصل (78.6%) من المرضى المعالجين بالأسيكلوفير على تراجع كامل للآفات مقابل (4.4%) من المرضى المعالجين بالدواء الغفل. أما فيما يتعلق بشفاء الأعراض الجهازية: سجلت الدراسة تراجع الأعراض الجهازية في اليوم 14 لدى (14) مريضاً من أصل (19) مريضاً كان لديهم أعراض جهازية مرافقة وذلك في المجموعة المعالجة بالأسيكلوفير(73.7%) مقابل شفاء مريض واحد من أصل (16) مريضاً من المجموعة المعالجة بالدواء الغفل (6.25%).

شفيت الآفات خلال (18.5) يوماً وسطياً في المجموعة المعالجة بالأسيكلوفير، بينما بلغت فترة شفاء الآفات في مجموعة الدواء الغفل (37.9) يوماً وسطياً، وكان معدل الشفاء (17.2) يوماً لدى المرضى

المعالجين بالأسيكلوفير في الأسبوع الأول من بدء الطفح مقارنة بالمرضى المعالجين بعد ذلك حيث كان معدل شفائهم (19.7) يوماً، كما وجدت الدراسة انخفاضاً هاماً في نسبة ظهور آفات جديدة في اليوم السابع لدى المرضى المعالجين في الأسبوع الأول مقارنة بالمرضى المعالجين لاحقاً، وبالتالي تشير الدراسة إلى احتمال فعالية الأسيكلوفير في علاج النخالية الوردية وخاصة لدى المرضى المعالجين في الأسبوع الأول من بدء الطفح حيث يحتمل وجود تناسخ فيروسي فعال لـــ HHV .

في دراستنا لم نجد فروقات جوهرية ذات أهمية إحصائية في نتائج شفاء الآفات لدى المرضى المعالجين بالأسيكلوفير، مقارنة بالمرضى في مجموعة الشاهد أو في المجموعة المعالجة بالإريثرومايسين وذلك **في اليوم 7 بعد المعالجة**، وكانت الفروقات ذات الأهمية الإحصائية جوهرية في معدل تراجع الأعراض الجهازية في مجموعة المرضى المعالجين بالأسيكلوفير، مقارنة بالمرضى في مجموعة الشاهد ومجموعة المرضى المعالجين بالإريثرومايسين وذلك في اليوم نفسه. أما **في اليوم 14** فكانت نسبة الشفاء الكامل في المجموعة المعالجة بالأسيكلوفير (66.7%) مع وجود فروقات جوهرية ذات أهمية إحصائية، مقارنة بالمرضى في مجموعة الشاهد أو في المجموعة المعالجة بالإريثرومايسين، كما أننا لم نجد في دراستنا فروقات جوهرية ذات أهمية إحصائية في معدل تراجع الأعراض الجهازية بين المرضى في المجموعات الثلاث وذلك **في اليوم 14 من المعالجة**. شفيت الآفات لدى المرضى المعالجين بالأسيكلوفير بمعدل وسطي مقداره (18.4) يوماً، وكان جميع المرضى في دراستنا قد تم البدء بعلاجهم في الأسبوع الأول من ظهور الطفح، كما وجدنا انخفاضاً في نسبة ظهور آفات جديدة **في اليوم 14** مقارنة بالمرضى في مجموعة الشاهد أو في المجموعة المعالجة بالإريثرومايسين .

الاستنتاجات والتوصيات:

- لم تظهر دراستنا نتائج إيجابية لفعالية الإريثرومايسين في علاج مرضى النخالية الوردية، بالرغم من أن بعض الدراسات أشارت إلى أن الإعطاء الفموي للإريثرومايسين قد يقصر سير الطفح.

- وجدنا في دراستنا أن معالجة مرضى النخالية الوردية بالأسيكلوفير عن طريق الفم بجرعة 800ملغ 5 مرات يومياً له فائدة في تسريع شفاء الآفات الجلدية، وتراجع الأعراض الجهازية المرافقة عند إعطائه في الأسبوع الأول من بدء الطفح.

- يعتبر إثبات المنشأ الفيروسي مسألة بالغة التعقيد لا يمكن حلها بدراسة مفردة، خاصة بالنسبة للأمراض المترافقة بفيروسات الحلأ الإنساني HHVs التي هي فيروسات واسعة الانتشار لدى عموم السكان، وبالتالي نحن بحاجة إلى دراسات أوسع تستخدم طرقاً كمية و نوعية تستطيع أن توضح دور الفيروسات المحتمل في إمراضية النخالية الوردية بعيداً عن الحدس أو أي عامل مساعد.

الملخص

شملت هذه الدراسة (82) مريضاً من مراجعي العيادة الخارجية للأمراض الجلدية في مشفى الأسد الجامعي باللاذقية، والذين شخص لديهم نخالية وردية سريرياً. تم توزيع المرضى إلى ثلاث مجموعات: المجموعة الأولى هي مجموعة الشاهد التي لم تتلق أي علاج، المجموعة الثانية عولجت بالإريثرومايسين فموياً بجرعة 1غ يومياً مقسمة إلى 4 جرعات لمدة أسبوعين(25 أو40 ملغ/كغ مقسمة إلى 4 جرعات عند الأطفال يومياً)، أما المجموعة الثالثة فقد عولجت بالأسيكلوفير فموياً بجرعة 800 ملغ/5 مرات باليوم لمدة 7 أيام. مع التقييم السريري بعد 7 أيام وأسبوعياً حتى الشفاء. أظهرت الدراسة عدم فعالية الإريثرومايسين الفموي في علاج النخالية الوردية، بينما كان الأسيكلوفير عن طريق الفم ذا فائدة في تسريع شفاء النخالية الوردية.

□ ABSTRACT □

This study has included 82 consecutive patients with pityriasis rosea, who came to outpatient clinic of Dermatology at Al-Assad hospital in Lattakia. The patients were divided into 3 groups, the first is the control group, the second group is the patients treated with 1g of erythromycin divided into 4times daily for 2weeks (or children 25-40mg\kg divided into 4 times daily), the third group of patients is treated with oral acyclovir 800 mg 5 times daily for 1week. All patients were evaluated clinically after 7 days and weekly until recovery. We found that erythromycin has no efficacy in pityriasis rosea, while oral acyclovir has a benefit to shorten the duration of pityriasis rosea .

Reference

1. GIBERT .M. *Traite pratique des maladies de peau et de la syphilis*. 3rd ed. Paris: Plon; 1860.p.402.
2. PERCIVAL G.H. *Pityriasis rosea*. Br J Dermatol 1932;44:241-53.

3. DARGO.F,BROCCOLO.F,REBORA.A, *Pityriasis rosea:An update with a critical appraisal of its possible herpesviral etiology.*J Am Acad Dermatol 2009;61:303-18.
4. 3. CHUH .A.A, DOFITAS .B.L, COMISEL .G.G, REVEIZ .L, SHARMA .V, GARNER .S.E, et al. *Interventions for pityriasis rasea*. Cochrane Database Syst Rev 2007;2:CDO05068.
5. WOLFF.K; GOLSMITH.L.A; KATZ.S.I; GILCHREST.B.A; PALLER.A.S; LEFFELL.D.J; *Fitzpatrick's Dermatology In General* Medicine. 7^{th}.ed , By The McCraw-Hill Companpanies,Inc . United States of America . 2008 . chapter 41-362
6. BJORNBERG .A, HELLGREN .L. *Pityriasis rosea: a statistical, clinical, and laboratory investigation of 826 patients and matched healthy controls*. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1962; 42(Suppl):1-68
7. JACYK .W.K. *Pityriasis rosea in Nigerians*. Int J Dermatol 1980;19: 397-9.
8. CHUANG .T.V, IISTRUP .D.M, PERRY .H.O, KURTAND .L.T. *Pityriasis rosea in Rochester*, Minnesota: 1969 to 1978. JAm Acad Dermatol 1982;7:80-9.
9. HARMAN .M, AYTEKIN.S, AKDENIZ .S, INALOZ .H.S. *An epidemiological study of pityriasis rosea in the Eastern Anatolia*. Eur J Epidemiol 1998;14:495-7.
10. TRUHAN .A.P. *Pityriasis rosea*. Am Fam Physician 1984;29:193-6
11. TAY .Y.K, GOH .C.L. *One-year review of pityriasis rosea at the National Skin Centre*, Singapore. Ann Acad Med Singapore 1999;28:829-31.
12. HYATT .H.W. *Pityriasis rosea in a three month old infant*. Arch Pediatr 1960;77:364-8.
13. CHUH .A.A, MOLINARI .N, SCIALLIS .G, HARMAN .M, AKDENIZ. S, NANDA. A. *Temporal case clustering in pityriasis rosea: a regression analysis on 1379 patients in Minnesota, Kuwait, and Diyarbakir, Turkey*. Arch Dermatol 2005;141 :767-71.
14. MESSENGER .A.G, KNOX .E.G, SUMMERLY .R, MUSTON .H.L, IIDERTON .E.*Case clustering in pityriasis rosea: support for role of an infective agent*. Sr Med J (Clin Res Ed) 1982;284:371-311.
15. . PARSONS .J.M. *Pityriasis rosea' update*: 1986. J Am Acad Dermatol 1986; 15: 159-67.
16. BURNS.T; BREATHNACH.S; COX.N; GRIFFITHS.C; *Rook's Textbook of Dermatology* . 7^{th}..ed . 25.79
17. BUNCH. L.W; TILLEY. J.C. *Pityriasis rosea: a histological and serologic study*. Arch Dermatol 1961;34:79-86
18. SHARMA .P.K, YADAV .T.P, GAUTAM .R.K, TANEJA. N, SATYANARAYANA. L. *Erythromycin in pityriasis rosea: a double-blind, placebo controlled clinical trial*. J Am Acad Dermatol 2000;42:241-4.
19. MARSHALL. J. *Pityriasis rosea: review of its clinical aspicts and discussion*. S Air Med fl956; 30: 210-8.
20. GJENERO-MARGAN. I; VIDOVIC .R; DRILZENOVIC. V. *Pityriasis rosea Gibert: detection of Legionella micdadei antibodies in patients*. Eur J Epidemiol 1995;11 :459-62.
21. KEMPF.W; ADAMS.V; KLEINHANS. M; BURG .G; PANIZZON .R.G; CAMPADELLI-FIUME. G; et al. *Pityriasis rosea is not associated with human herpesvirus 7. Arch Dermatol*. 1999;135:1070–2.

22. KAPTAN . F; URAL. S; EL.S; TURKER.N; COSKUN .N.A; ORMEN.B; YILMAZ. G; ERMETE.M. *Presentation of a case with pityriasis rosea and Brucella infection.* Europian Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease 1-4-2006 . *Abstract number: p1074*
23. JILLSON.O.F . Dermatophytids and candids. Semin Dermatol. 1983, 2:60
24. EI-SHIEMY .S; NASSAR. A; MOKHTAR. M; MABROUK.D. *Light and electron microscopic studies of pityriasis rosea.* Int J Dermatol 1987; 26: 237-9.
25. OKAMOTO. H; IMAMURA. S; AOSHIMA .T; KOMURA. J; OFUJI. S. *Dyskeratotic degeneration of epidermal cells in pityriasis rosea: light and electron microscopic studies.* Br J Dermatol 1982;107:189-94.
26. AOSHIMA.T; KOMURA .J; OFUJI .S. *Virus-like particles in the herald patch of pityriasis rosea.* Dermatologica 1981 ;162:64-5.
27. . BOS. J.D; HUISMAN. P.M; KRIEG. S.R; FABER. W.R. *Pityriasis rosea (Gibert): abnormal distribution pattern of antigen presenting cells in situ.* Acta De Venereol198S;65:132-7.
28. . DRAGO. F; REBORA .A. *The new herpesviruses: emerging pathogens of dermatological interest.* Arch Dermatol 1999;113: 71-5.
29. SALAHUDDIN .S.Z; ABLASHI. D.V; MARKHAM. P.D; et al. *Isolution of a new virus HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders . Science 1*986; 234.596-601.
30. . ABLASHI. D; AGUT. H; BERNEMAN. Z; CAMPADELLI-FIUME .G; CARDIGAN. D; CECCERINI-NELLI. L; et al. *Human herpesvirus-6 strain groups: a nomenclature.* Arch Virol 1993;129:363-6.
31. LEVY .J.A; FERRO. F; GREENSPAN .D; LENNETTE. E.T. *Frequent isolation of HHV-6 from saliva and high seroprevalence of the virus in the population.* Lancet 1990;335:1047-50.
32. AUBIN. J.T; POIREL. L; AGUT. H; HURAUX .J.M; BIGNOZZI .C; BROSSARD .Y; et at. *Intrauterine transmission of human herpesvirus 6.* Lancet 1992;340:482-3.
33. ANDO .Y; KAKIMOTO .K; EKUNI. Y; ICHIJO. M. *HHV-6 infection during pregnancy and spontaneous abortion.* Lancet 1992; 340:1289.
34. OKUNO .T; OISHI .H; HAYASHI. K; NONOGAKI. M; TANAKA. K; YAMANISHI. K. *Human herpesviruses 6 and 7 in cervixes of pregnant women.* J Clin Microbiol1995;33:1968-70.
35. DEWHURST. S; MCINTYRE. K; SCHNABEL .K; HALL .C.B. *Human herpesvirus 6 (HHV-6) variant B accounts for the majority of symptomatic primary HHV-6 infections in a population of US infants.* J Clin Microbiol 1993;31 :416-8.
36. LUSSO. P; SALAHUDDIN. S.Z; ABLASHI .D.V; GALLO. R.C; DI MARZO- VERONESE. F; MARKHAM .P.D. *Diverse tropism of HBLV (human herpesvirus 6).* Lancet 1987;2:743.
37. YAMANISHI .K; OKUNO .T; SHIRAKI .K; TAKAHASHI .M; KONDO .T ASANO .Y; et al. *Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum.* Lancet 1988;1:106
38. PORTOLANI .M; CERMELLI. C; MORONI. A; BERTOLANI. M.F DI LUCA .D; CASSAI .E; et al. *Human herpesvirus-6 infections in infants admitted to hospital.* J Med Virol1993;39:146-51.
39. PRUKSANANONDA. P; HALL .C.B; INSEL. R.A; MCINTYRE. K;

PELLETT PE, LONG. C.E, et al. *Primary human herpesvirus 6 infection in young children*. N Engl J Med 1992;326:1445-50.

40. CUENDE. J.I; RUIZ .J; CIVEIRA .M.P; PRIETO.J. *High prevalence of HHV-6 DNA in peripheral blood mononuclear cells of healthy individuals detected by nested-PCR.* J Med Virol 1994;43: 11 5-8.
41. FOX. J.D; BRIGGS .M; WARD P.A; TEDDER. R.S. Human herpesvirus 6 in salivary glands. Lancet 1990;336:590-3.
42. ABDEL-HAQ NM, ASMAR. B.I. *Human herpesvirus 6 (HHV6) infection.* Indian J Pediatr 2004;71:89-96
43. FISHMAN.J.A. *Viral Infection in Organ Transplantation.* Transplant and Compromised Host Program, Infectious Disease Division. Massachusetts General Hospital .Harvard Medical School .Boston, Massachusetts, USA.
44. FRENKEL. N; SCHIRMER. E.C; WYATT. L.S; KATSAFANAS .G; ROFFMAN. E; DANOVICH .R.M; et al. *Isolation of a new herpesvirus from human CD4+ T cells.* Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:74852.
45. ABLASHI .D.V; BERNEMAN .Z.N; KRAMARSKY. B; WHITMAN J .J.R; ASANO. Y; PEARSON .G.R. *Human herpesvirus-7 (HHV-7): current status.* Clin Diagn Virol 1995;4:1-13.
46. HIDAKA .Y; LIU. Y; YAMAMOTO .M; MORI .R; MIYAZAKI. C; KUSUHARA .K; et al. *Frequent isolation of human herpesvirus 7 from saliva samples.* J Med Virol 1993;40:343-6.
47. KATSAFANAS .G.C; SCHIRMER. E.C; WYATT L.S; FRENKEL .N. *In vitro activation of human herpesviruses 6 and 7 from latency.* Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:9788-92.
48. TANAKA .K; KONDO. T; TORIGOE. S; OKADA. S; MUKAI .T; YAMANISHI .K. *Human herpesvirus 7: another causal agent for roseola (exanthem subitum).* J Pediatr 1994;125:1-5.
49. PORTOLANI .M; CERMELLI. C; MIRANDOLA. P; DI LUCA. D. *Isolation of human herpesvirus 7 from an infant with febrile syndrome.* J Med Virol 1995;45:282-3.
50. DRAGO. F; RANIERI. E; MALAGUTI. F; LOSI. E; REBORA .A. *Human herpesvirus 7 in pityriasis rosea.* Lancet 1997;349:1367-8.
51. DRAGO. F; RANIERI. E; MALAGUTI. F; BATTIFOGLIO. M.L; LOSI. E; REBORA. A. *Human herpesvirus 7 in patients with pityriasis rosea: electron microscopy investigations and polymerase chain reaction in mononuclear cells, plasma and skin.* Dermatology 1997;195:374-8.
52. WATANABE. T; SUGAYA. M; NAKAMURA. K; TAMAKI .K. *Human herpesvirus 7 and pityriasis rosea.* J Invest Dermatol 1999; 113:288-9.
53. . KOSUGE .H; TANAKA-TAYA. K; MIYOSHI .H; AMO.K; HARADA. R; EBIHARA .T, et al. *Epidemiological study of human herpesvirus6 and human herpesvirus-7 in pityriasis rosea.* Br J Dermatol 2000;143:795-8.
54. YASUKAWA .M; SADA.E; MACHINO.H; FUJITA.S. *Reactivation of human herpesvirus 6 in pityriasis rosea.* Br J Dermatol1999; 140:169-70.
55. WATANABE.T; KAWAMURA.T; JACOB.S.E; AQUILINO.E.A; ORENSTEIN .J.M; BLACK .J.B; et al. *Pityriasis rosea is associated with systemic active infection with both human herpesvirus-7 and human herpesvirus-6.* J Invest Dermatol 2002;119:793-7.
56. KEMPF .W; ADAMS. V; KLEINHANS. M; BURG. G; PANIZZON .R.G; CAMPADELLI-FIUME. G; et al. *Pityriasis rosea is not associated with*

human herpesvirus 7. Arch'Dermatol1999;135:1070-2.

57. DRAGO .F; RANIERI .E; REBORA .A. *Is pityriasis rosea skin healthier than healthy skin?* Arch Dermatol 2000;136:932-4.
58. CHUH. A.A; PEIRS .J.S. *Lack of evidence of active human herpesvirus 7 (HHV-7) infection in three cases of pityriasis rosea in children. Pediatr* Dermatol 2001;18:381-3.
59. WONG .W.R; TSAI .C.Y; SHIH .S.R; CHAN .H.L. *Association of pityriasis rosea with human herpesvirus-6 and human herpesvirus-7 in Taipei.* J Formos Med Assoc 2001;100:478-83.
60. KARABULUT .A.A; KOCAK .M; YILMAZ .N; EKSIOGLU .M. *Detection of human herpesvirus 7 in pityriasis rosea by nested PCR.* Int J Dermatol 2002;41 :563-7.
61. CHUH .A.A; CHIU. S.S; PEIRIS. J.S. *Human herpesvirus 6 and 7 DNA in peripheral blood leucocytes and plasma in patients with pityriasis rosea by polymerase chain reaction: a prospective case control study.* Acta Derm Venereol 2001;81:289-90.
62. VAG .T; SONKOLY .E; KEMENY .B; KARPATI. S, HORVATH. A; ONGRADI .J. *Studies on the novel association of human herpesvirus-7 with skin diseases [abstract].* Orv Hetil 2003;144:1623-9.
63. VAG .T; SONKOLY .E; KARPMI .S; KEMENY .B; ONGRADI. J. *Avidity of antibodies to human herpesvirus 7 suggests primary infection in young adults with pityriasis rosea.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2004;18:738-40.
64. BROCCOLO. F; DRAGO. F; CAREDDU .A.M; FOGLIENI. C; TURBINO .L; COCUZZA .C.E; et al. *Additional evidence that pityriasis rosea is associated with reactivation of human herpesvirus-6 and -7.* J Invest Dermatol 2005;124:1234-40.
65. CLARK .D.A. *Human herpesvirus 6.* Rev Med Viro12000;1 0:155-73.
66. RIVERS .T.M. *Viruses and Koch's postulates.* J Bacteriol 1937;33: 1-12.
67. WARD .K.N; GRAY .J.J; FOTHERINGHAM .M.W; SHELDON .M.J. *IgG antibodies to human herpesvirus-6 in young children changes in avidity of antibody correlate with time after infection.* J Med Virol1993;39:131-8.
68. SECCHIERO .P; ZELIA .D; CROWLY.R.W; GALLO .R.C; LUSSO. P. *Quantitative PCR for human herpesviruses 6 and 7.* J Clin Microbiol 1995;33:2124-30.
69. SUGA.S; YOSHIKAWA.T; ASANO.Y; NAKASHIMA.T; YAZAKI.T; FUKUDA.M; et al. *IgM neutralizing antibody responses to human herpesvirus-6 in patients with exanthem subitum or organ transplantation*: Microbiollmmunol 1992;36:495-506.
70. CARRIGAN .D.R. *Human herpesvirus-6 and bone marrow transplantation.* Blood 1995;85:294-5.
71. SECCHIERO.P; CARRIGAN.D.R; ASANO.Y; BENEDETTI.L; CROWLEY.R.W; KOMAROFF .A.L, et al. *Detection of human herpesvirus 6 in plasma of children with primary infection and immunosuppressed patients by polymerase chain reaction.* Infect Dis 1995;171 :273-80.
72. NIESTERS. H.G. *Molecular and diagnostic clinical virology in real time.* Clin Microbiollnfect 2004;10:5-11.
73. BROCCOLO.F; LOCATELLI.G; SARMATI.L; PIERGIOVANNI.S; VEGLIA. F; ANDREONI .M; et al. *A calibrated real-time PCR assay for*

the quantitation of human herpesvirus 8 DNA in biological fluids. J Clin Microbiol 2002;12:4652-8.
74. BAGASRA. O. *Protocols for the in situ PCR-amplification and detection of mRNA and DNA sequences.* Nature Protocols 2007;2:2782-95.
75. KEMPF.W; ADAMS.V; MIRANDOLA.P; MENOTTI.L; DI LUCA.D; WEY.N; et al. *Persistence of human herpesvirus 7 in normal tissues detected by expression of a structural antigen.* J Infect Dis .1998;178:841-5.
76. CHANG .C.K; BALACHANDRAN.N. *Identification, characterization, and sequence analysis of a cDNA encoding a phosphoprotein of human herpesvirus 6.* J Virol1991;65:2884-94.
77. DRAGO.F; MALAGUTI.F; RANIERI.E; LOSI.E; REBORA.A. *Human herpes virus-like particles in pityriasis rosea lesions: an electron microscopy study.* J Cutan Pathol 2002;29:359-61
78. DRAGO .F; REBORA .A. *Viral reactivation and skin eruptions.* Dermatology 2003;207:1-2.
79. ICHICHE .M; KIESCH .N; DE BELS.D. DRESS *syndrome associated with HHV-6 reactivation.* Eur J Intern Med 2003;14:498-500.
80. TOHYAMA.M; YAHATA.Y; YASUKAWA.M; INAGI.R; URANO.Y; YAMANISHI .K. et al. *Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6.* Arch Dermatol1998;134:1113-7.
81. PELTIER. M.R. *Immunology of term and preterm labor.* Reprod Bioi Endocrinol 2003;1 :122.
82. OHASHI. M; IHIRA. M; SUZUKI.K; SUGA.S; ASANO.Y; YOSHIKAWA. T; et al. *Transfer of human herpesvirus 6 and 7 antibodies from mothers to their offspring.* Pediatr Infect Dis J 2001 ;20:449-50.
83. BAIILARGEON.J; PIPER.J; LEACH.C.T. *Epidemiology of human herpesvirus 6 (HHV-6) infection in pregnant and nonpregnant women.* J Clin Virol 2000;16:149-57.
84. DAHL.H; FJAERTOFT.G; NORSTED.T; WANG.F.Z; MOUSAVI-JAZI .M; LINDE.A. *Reactivation of human herpesvirus 6 during pregnancy.* J Infect Dis 1999;180:2035-8.
85. MAEDA.T; OKUNO.T; HAYASHI.K; NAGATA.M; UEDA.M; TERASHIMA.K; et al. *Outcomes of infants whose mothers are positive for human herpesvirus-6 DNA within the genital tract in early gestation [abstract].* Acta Paediatrica Japonica 1997;39: 653-7.
86. DRAGO.F; BROCCOLO.F; ZACCARIA.E; MALNATI.M; COCUZZA.C; LUSSO.P; et al.*Pregnancy outcome in patients with pityriasis rosea.*J Am Acad Dermatol 2008;58:578-83
87. GONZALE.S; ALLE.N; JANNIGE.R; & SCHWART.Z *Anxiety and depression in patients with pityriasis rosea compared to patients with tinea versicolor* 2005 /www.mwsearch.com/
88. CHUH.A; ZAWAR.V; LEE.A. *Atypical presentations of pityriasis rosea: case presentations.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2005;19:120-6.
89. BERNARDIN.R.M; RITTER.S.E; MURCHLAND.M.R. *Papular pityriasis rosea.* Cutis 2002;70:51-5.
90. ANDERSON.C.R. *Dapsone treatment in a case of vesicular pityriasis rosea.* Lancet 1971;2:493.
91. KLAUDEF .J.V. *Pityriasis rosea with particularr reference to its unusual manifestations.* JAMA 1924;82:178-83

92. VERBOV .J. *Purpuric pityriasis rosea.* Dermatologica 1980;160: 142-4.
93. PRINGLE .J.J. *Case presentation, section on dermatology*, Royal Society of Medicine. Br J Dermatol 1915;27:309.
94. GIBNEY. M.D; LEONARDI. C.L. *Acute papulosquamous eruption of the extremities demonstrating an isomorphic response: inverse pityriasis rosea (PR).* Arch Dermatol 1997;133:654.
95. LITTLE. E.E. *Discussion on pityriasis rosea.* Br J Dermatol 1914; 26:329.
96. FOX .C. *Pityriasis rosea with vesicuiation.* Br J Dermatol1906; 18:281.
97. SARKANY. I; HARE P.J. *Pityriasis rotunda (pityriasis circinata).* Br J Dermatol1964;76:223-7.
98. DEGOS .R. *Dermatologie.* Paris: Flammarion; 1953. p. 142.
99. VIDIMOS .A.T; CAMISA .C. *Tongue and cheek: oral lesions in pityriasis rosea.* Cutis 1992;50:276-80.
100.KAY .M.H; RAPINI. R.P; FRITZ. K.A. *Oral lesions in pityriasis rosea.* Archn Dermatol1985;121:1449-51.
101.KESTEL. J. *Oral lesions in pityriasis rosea.* JAMA 1968;205:597.
102. CAVANAUGH .R.M JR. *Pityriasis rasea in children: a review.* Clin Pediatr (Phila) 1983;22:200-3.
103.VOLLUM. D.I. *Pityriasis rosea in the African.* Trans St Johns Hosp Dermatol Sac 1973;59:269-71.
104. EPPS. R.E; KENNEY.J.A. *Pityriasis rosea.* In: Braun Falco 0, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, editors. Dermatology. Vol 2. 1 st ed. Berlin: Springer; 2000. p. 1689.
105. BURCH .P.R; ROWELL.N.R. *Pityriasis rosea-an autoaggressive disease? Statistical studies in -relation to etiology and pathogenesis.* Br J Dermatol 1970;82:549-60.
106.SPELMAN. U; ROBERTSON.I. M; STRUTTON .G.M; WEEDON. D. *Pityriasis rosea-like eruption afer bone marrow transplantation.* J Am Acad Dermatol1994;31:348-51
107.SADICK. N.S; MCNUTT.N.S; KAPLAN. M.H. *Papulosquamous dermatosis of AIDS.* JAm Acad Dermatol1990;22:1270-7.
108. DUVIC.M. *Papulosquamous disorders associated with humanimmunodeficiency virus infection.* Dermatol Clin 1991 ;9: 523-30.
109.GARCIA-F-VILLALTA .M.J; HERNANDEZ-NUNEZ. A; CORDOBA.S; FERNANDEZ-HERRERA .J; GARCIA-DIEZ .A. *Atypical pityriasis rosea and Hodgkin's disease.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2004;18: 81-2.
110.SINGAL .A; PANDHI. D; RUSIA .U. *Purpuric pityriasis rosea-like eruption : a cutaneous marker of acute myeloid leukemia.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:822-3.
111.RAYPARA .S.M; ORMEROD.A.D; GALIAWAY. L. *Adalimumab-induced pityriasis rosea.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:1 294-6.
112.ASANO.Y; YOSJIKAWA.T; SUGA.S; NAKASHIMA.T, YAZAKI.T; FUKUDA.M; et al. *Reactivation of herpesvirus type 6 in children receiving bone marrow transplants for leukemia.* N Engl J M_d 1991;324:634-5.
113.SAVOLAINEN. H; LAUTENSHLAGER.I; PIIPARINEN.H; SAARINEN-PIHKALA.U; HOVI.L; VETTENRANTA.K. *Human herpesvirus-6 and -7 in pediatric stem cell transplantation.* Pediatr Blood Cancer 2005;45:820-5.
114.BROCCOLO.F; BOSSOLASCO.S; CAREDD. A.M; TAMBUSSI.G; LAZZARIN.A; CINQUE.P. *Detection of DNA of lymphotropic herpesviruses*

in plasma of human immunodeficiency virus-infected patients: frequency and clinical significance. Clin Diagn Lab Immunol 2002;9:1222-8.

115.BREESE.H.C. *The human herpesviruses and pityriasis rosea: curious covert companions?* J Invest Dermatol2002;119:77980.

116.MILLIKAN.L.E. *Drug eruptions (dermatitis medicamentosa).* In: Moschella SL, Hurley HJ, editors. Dermatology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1985 13,49,51, 148.

117.WILKIN.J.K; KIRKENDALL.W.M. *Pityriasis rosea-iike rash from captopril.* Arch Dermatol1982;118:186-7.

118.GHERSETICH.I; RINDI.L; TEOFOLI.P; TSAMPAU.D; PALLESCHI. G.M; LOTTI.T. *Pityriasis rosea-like skin eruptions caused by captopril.* G Ita I Dermatol Venereol 1990;125:457-9.

119.KIESS.O. *Über eine der Pityriasis rose ähnliche, unter Pigmentierung abheilende Gold (Aurophos-) Dermatitis.* Dermatol Wochenschr 1928;86:133.

120.BONNETBLANC.J.M. *Cutaneous reactions to gold salts.* Presse Med 1996;25:1555-8.

121.MAIZE.J.C; TOMECKI .K.J. *Pityriasis rosea-like drug eruption secondary to metronidazole.* Arch Dermatol1977;113:1457-8.

122.CORKE.C.F; MEYRICK.T.R; HUSKISSON.E.C; KIRBY.J.D. *Pityriasis rosea like rashes complicating drug therapy for rheumatoid arthritis.* Br J Rheumatol1983;22:187-8.

123.HELFMAN.R.J; BRICKMAN.M; FAHEY.J. *Isotretinoin dermatitis simulating acute pityriasis rasea.* Cutis 1984;33:297-300.

124.EPSTEIN.E. *Dermatitis occurring during therapy with tripe lennamine hydrochloride (Pyribenzamine hydrochloride).* JAMA 1947;134:782.

125.YOSIPOVITCH.G; KUPERMAN.O; LIVNI.E; AVINOACH.I; HALEVY. S. *Pityljasis rosea-like eruption aher anti-inflammatory and antipyretic medication [abstract].* Harefuah 1993;124:198200, 247.

126.BUCKLEY.C. *Pityriasis rosea-like eruption in a patient receiving omeprazole.* Br J Dermatol 1996;135:660-1.

127.GUPTA.A.K; LYNDE.C.W; LAUZON.G.J; MEHLMAUER.M.A; BRADDOCK.J.W; MILLER.C.A; et a!. *Cutaneous adverse effects associated with terbinafine therapy: 10 case reports and a review of the literature.* Br J Dermatol1998;138:529-32.

128.AYDOGAN.K; KARADOGAN.S.K; ADIM.S.B; TUNALI. S. *Pityriasis rosea like eruption due to ergotamine: a case report.* J Dermatol 2005;32: 407-9.

129.KONSTANTOPOULOS. K; PAPADOGIANNI.A; DIMOPOULOU.M; KOURELIS.C; MELETIS.J. *Pityriasis rosea associated with imatinib (STI571, Gleevec).* Dermatology 2002;205:172-3.

130.BRAZZELLI.V; PRESTINARI.F; ROVEDA.E; BARBAGALLO.T; BELLANI.E; VASSALLO.C; et al. *Pityriasis rosea-like eruption during treatment with imatinib mesylate: description of 3 cases.* J Am Acad Dermatol 2005;53(Suppl):S240-3.

131.REISS.H. *Pityriasis rosea following an injection of antidiphtheritic vaccine: report of a case.* AMA Arch Dermatol Syph 1941;43:1008-9.

132.LAUDE .T.A. *Herald patch in a DPT injection site.* J Am Acad Dermatol1981;5:475-6.

133.WITHERSPOON. F.G; THIBODAUX .D.J. *Pityriasis-rosea-like eruption following smallpox vaccination.* AMA Arch Dermatol1957;76: 109-10.
134.GAERTNER. E.M; GROO. S; KIM. J. *Papular spongiotic dermatitis of smallpox vaccination: report of 2 cases with review of the literature.* Arch Pathol Lab Med 2004;128:1173-5.
135.SASMAZ .S; KARABIBER.H; BORAN.C; GARIPARDIC.M; BALAT.A. *Pityriasis rosea-like eruption due to pneumococcal vaccine ina child with nephrotic syndrome.* J Dermatol 2003;30:245-7.

136.DE KEYSER.F; NAEYAERT.J.M; HINDRYCKX.P; ELEWAUT.D; VERPLANCKE.P; PEENE.I; et al. *Immune-mediated pathology following hepatitis B vaccination: two cases of polyarteritis nodosa and one case of pityriasis rosea-like drug eruption.* Clin Exp Rheumatol2000;18:81-5.
137.KAPLAN.B; GRUNWALD.M.H; HALEVY .S. *Pityriasis rosea-like eruption associated with BCG vaccination [abstract].* Isr J Med Sci 1989; 25: 570-2.
138.HONL.B.A; KEELING.J.H; LEWIS.C.W; THOMPSON.I.M. *A pityriasis rosea-like eruption secondary to bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder cancer.* Cutis 1996;57:447-50.
139.CORSON.E.F; LUSCOMBE.H.A. *Coincidence of pityriasis rosea with pregnancy.* Arch Dermatol Syph 1950;62:562-4.
140.AIBA.S; TAGAMI.H. *Immunohistologic studies in pityriasis rosea: evidence for cellular immune reaction in the lesional epidermis.* Arch Dermatol 1985;121 :761-5.
141.RASKIN.J. *Possible dermotropic virus associated with pityriasis rosea: preliminary study.* Acta Derm Venereol 1968;48: 474-81.
142.Bonafè.J.L; leart.J; Perpere.M; Oksman.S; Divoux.D. *Etude histopathologique et ultrastructurale*, immunologique et virologique du pityriasis rose de Gibert. Ann Dermatol Venereol 1982;109:855-61.
143.GARCIA.E; SILVA.L; GARDNER.P.S. *Pityriasis rosea-a virological study.* Br J Dermatol1968;80:514-5.
144.MCKEE.P.H. *Atlas Of Clinical Dermatology.*Third edition .Consultant Dermatologist. London, UK.2004. chapter 6.87.
145.NEBUN.J.S; STONE.M.S. *Update on selected viral exanthems.* Curr Opin Pediatr 2000;12:359-64.
146.HALKIER-SöRENSEN.L. *Recurrent pityriasis rosea: new episodes every year for five years, a case report.* Acta Derm Venereol 1990;70:179-80.
147.DRAGO.F; RANIERI.C; BRUSATI.C; LUGANI.A; REBORA.A. *Pityriasis rosea, HHV-7 and multiple sclerosis. A coincidence?* Br J Dermatol 2000; 142:1250.
148.CERMELLF.C; BERTI.R; SOLDAN.S.S; MAYNE.M; D'AMBROSIA.J.M; LUDWIN.S.K; et al. *High frequency of human herpesvirus 6 DNA in multiple sclerosis plaques isolated by laser microdissection.* J Infect Dis 2003; 187: 1360-4.
149.BRAVEMAN.I. *Skin signs of systemic disease.* 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1998. p. 72-80.
150.LEONFORTE.J.F. *Pityriasis rosea: exacerbation with corticosteroid treatment.* Dermatologica 1981;163:480-1.

151. VALKOVA.S; TIASHLIEVA.M; CHRISTOVA.P. *UVB Phototherapy for pityriasis rosea* . J Eur Acad Dermatol Venereol 2004; 18: 111-2 .
152. TAY.Y.K; GOH.C.L; *One year review of pityriasis rosea at the National skin centre, Singapore.* Ann Acad Med Singapore 1999; 28: 829-31.
153. WOLFF.K; GOLSMITH.L.A; KATZ.S.I; GILCHREST.B.A; PALLER.A.S; LEFFELL.D.J; *Fitzpatrick's Dermatology In General* Medicine. 7^{th}.ed , By The McCraw-Hill Companpanies,Inc . United States of America . 2008 . chapter .231-2194
154.. RASI.A; TAJZIEHCHI.L; SAVABI-NASAB.S. *Oral erythromycin is ineffective in the treatment of pityriasis rosea.* J Drugs Dermatol 2008;7:35-8
155. CASTANEDO-CAZARES.J.P; LEPE.V; MONCADA.B. *Antivirals for pityriasis rosea.* Photodermatol Photoimmunol Photomed 2004;20:110.
156. DRAGO.F; VECCHIO.F; REBORA.A. *Use of high-dose acyclovir in pityriasis rosea.* J Am Acad Dermatol 2006;54:82-5.
157. WOLFF.K; GOLSMITH.L.A; KATZ.S.I; GILCHREST.B.A; PALLER.A.S; LEFFELL.D.J; *Fitzpatrick's Dermatology In General* Medicine. 7^{th}.ed , By The McCraw-Hill Companpanies,Inc . United States of America . 2008; chapter 232-2203
158. BURNS.W.H; SANDFORD.G.R. *Susceptibility of human herpesvirus-6 to antivirals in vitro.* J Infect Dis 1990;162:634-7.
159. YOSHIDA.M; YAMADA.M; TSUKAZAKI.T; CHATTERJEE.S; LAKEMAN.F.D; NII.S; et al. *Comparison of antiviral compounds against human herpesvirus 6 and 7.* Antiviral Res 1998;40:73-84.
160. CASTANEDO-CAZARES.J.P; LEPE.V; MONCADA.B. *Should we still use phototherapy for Pityriasis rosea?* Photodermatol Photoimmunol Photomed 2003;19:160-1.